

ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

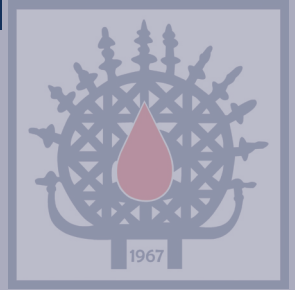
AKUT LÖSEMİLER

TANI VE TEDAVİ

KILAVUZU

(Sürüm 1.01-Mart 2011)

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ



AKUT LÖSEMİLER TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

ISBN: 978-605-4334-58-2

2. Basım, Mart 2011

EFLATUN Basım Dağıtım Yayıncılık Danışmanlık Yatırım ve Tic. Ltd. Şti. ©2011

Efil©2011

Bu kitabın tüm hakları saklıdır.

Herhangi bir şekil ya da yöntemle çoğaltılamaz.

Sertifika Nu.: 12131

Sayfa Tasarımı: Türkan Sarı

Kapak Tasarımı: Meryem Kocabay

Baskı ve Cilt: Başak Matbaa

Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dâhil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartlar sürekli olarak değiştirildiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir.

Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Hematoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.



TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

Dernek Adresi: Türk Ocağı Cad. No:17/6 Cağaloğlu - Eminönü - İstanbul

Her türlü gönderim ve yazışmalar için adres:

Adres: Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. 613. Sok. No:8 Çankaya - ANKARA

Tel: +90 312 4909897(pbx)

Faks: +90 312 4909868

E-posta: thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr



EFLATUN YAYINEVİ

EFLATUN Basım Dağıtım Yayıncılık Danışmanlık Yatırım ve Tic. Ltd. Şti.

Ahmet Rasim Sokak 18/2 Çankaya/Ankara, Türkiye

Tel : (+90) 312 442 52 10

GSM : (+90) 541 232 00 96

Faks : (+90) 312 442 52 12

www.efilyayinevi.com



İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	iii
Ulusal Tanı ve Tedavi Rehberi Çalışma Grupları	iv
Kısaltmalar.....	vi
Tablolar Listesi.....	xii
Akış Şemaları Listesi.....	xii

BÖLÜM I

ERİŞKİN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ (APL DIŞI AML) TANII VE TEDAVİ KILAVUZU.....	3
GİRİŞ	3
TANI.....	3
AML Tanısı ile Başvuran Olguda Yapılması Gereken İşlemler.....	3
ALTMİŞ YAŞ ALTI (<60) HASTALARDA TEDAVİ.....	5
Remisyon İndüksiyon Tedavisi “(3+7)”	5
Tam Yanıt Sonrası Tedavi.....	8
İyi risk sitogenetik grubu	8
Orta risk sitogenetik grubu	8
Kötü risk sitogenetik grubu	8
ALTMİŞ YAŞ VE ÜSTÜ (≥60) AML'DE TEDAVİ.....	8
60-75 Yaş Arası Hastalar.....	9
75 Yaş Üstü Hastalar	9
60 Yaş Üstü Hastalarda Remisyon Sonrası Tedavi.....	9
Tedavi Sonrası İzlem	11
NÜKS AML'DE TEDAVİ.....	11
<60 Yaş Olgularda Erken Nüks (<12 Ay) Durumunda Tedavi.....	11
<60 Yaş Olgularda Geç Nüks (>12 Ay) Durumunda Tedavi	11
≥60 Yaş Olgularda Erken Nüks (<12 Ay) Durumunda Tedavi.....	11
≥60 Yaş Olgularda Geç Nüks (>12 Ay) Durumunda Tedavi	13
DİRENÇLİ AML OLGULARINDA TEDAVİ.....	13
İZLEM VE DESTEK TEDAVİSİ	13
YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	14

BÖLÜM II

AKUT PROMİYELOSİTER LÖSEMİ (APL) TEDAVİ KILAVUZU.....	19
GENEL ÖNERİLER.....	19



YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA TEDAVİ	19
İndüksiyon	19
Konsolidasyon	20
DÜŞÜK/ORTA RİSKLİ GRUPTA TEDAVİ	20
İndüksiyon	20
Konsolidasyon	20
İDAME VE İZLEM	23
NÜKS TEDAVİSİ	24
DESTEK TEDAVİSİ	24
YARARLANILAN KAYNAKLAR	25

🔴 BÖLÜM III

ERİŞKİN AKUT LENFOBlastİK LÖSEMİ TEDAVİ KILAVUZU	29
GİRİŞ	29
RİSK SINIFLAMASI	29
İNDÜKSİYON TEDAVİSİ	30
Rituksimab	31
Kök Hücre Nakli	33
Ph+ Akut Lenfoblastik Lösemi	33
Genç Erişkin/Ergen Olgularda Tedavi	38
MINİMAL KALINTILI HASTALIK	41
YARARLANILAN KAYNAKLAR	43

🔴 BÖLÜM IV

ÇOCUK VE ERGENLERDE AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE TANI VE TEDAVİ KILAVUZU	55
GİRİŞ	55
PATOGENEZ	56
KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI	56
BAŞLANGIÇTA TANI İÇİN YAPILACAKLAR	57
Anamnezde	57
Fizik Muayenede	57
Laboratuvar İncelemeleri	58
Cihazlarla Yapılan Tetkikler	58
MSS Tutulumunun Tanımlanması	59
AML'de Kesin Tanı	59
AML ve Miyeloid Neoplazilerin DSÖ 2008 Sınıflaması	61



Sitogenetik ve Moleküler Bulgular.....	61
BFM Yüksek Risk Grubu	62
TEDAVİ İLKELEERİ	62
Merkezi Sinir Sistemi Tedavisi	65
Testis Tutulumu	65
İdame Tedavisi	66
Kök Hücre Nakli.....	66
MINİMAL REZİDÜEL HASTALIK.....	66
DESTEK TEDAVİSİ.....	67
TEDAVİ SIRASINDA YAPILACAK TETKİKLER.....	69
Büyüme ve Puberte İle İlgili İncelemeler	69
AML'DE ÖZEL DURUMLAR	70
Akut promiyelositik lösemi (APL).....	70
Down Sendromu	71
Geçici Miyeloproliferatif Sendrom	71
Miyelosarkomlar	72
İkincil AML.....	72
AKUT MİKST LINEAGE LÖSEMİ/BİFENOTİPİK AKUT LÖSEMİ	73
NÜKS (RELAPS) TEDAVİSİ	74
YARARLANILAN KAYNAKLAR.....	75

🔴 BÖLÜM V

ÇOCUK VE ERGENLERDE AKUT LENFOLASTİK LÖSEMİDE TANİ VE İZLEM ÖLÇÜTLERİ.....	81
GİRİŞ	81
FİZİK MUAYENE	81
TANIDA YAPILACAK İNCELEMELER	82
Kemik İliği	82
Ultrasonografi	84
AKUT FARKLI LAŞMAMIŞ (İNDİFERANSİYE) LÖSEMİ	88
ALL-AML SINIRINDA TANİ	88
ALL OLARAK KABUL EDİLMİYEN DURUMLAR	88
NHL / B- ALL Sınırında Tanı	88
B-ALL Tanımı.....	88
Akut İndiferansiye Lösemi.....	89
Ph+ ALL.....	89
EK. MSS TUTULUMU.....	89



BAŞLANGIÇTA MSS TUTULUMUNUN TANIMI:	89
Evre 1. Negatif	89
Evre 2. Negatif	90
Evre 3. Pozitif	90
TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ	91
Prednizolon Yanıtı	91
8.-15. Gün Kİ Blast Yüzdesi	91
TAM REMİSYON KAVRAMI AŞAĞIDAKİ ÖLÇÜTLERİN TÜMÜNÜ KAPSAR	92
İLK TANIDA KİME HLA BAKILMALIDIR?	93
BÜYÜME VE PUBERTE İLE İLGİLİ İNCELEMELER	94
DESTEK TEDAVİSİ	94

TABLolar LİSTESİ

1. AML sitogenetik risk değerlendirmesi	4
2. AML için yanıt değerlendirme	7
3. Erişkin ALL: Risk sınıflaması	30
4. Erişkin ALL: Bazı geniş ölçekli çalışmaların sonuçları	32
5. Erişkin ALL: Bazı geniş ölçekli çalışmaların sonuçları	34
6. Ph+ ALL: Kemoterapi ile birlikte imatinib kullanımı	36
7. Genç erişkin/ergen ALL olgularında erişkin ve pediatrik protokoller karşılaştıran geriye dönük çalışmalar	40
8. Akut lösemide sitokimyasal boyalar	60
9. AML'de FAB sınıflamasına göre immunfenotipleme	60
10. Akut lösemi paneli (Genişletilmiş)	61
11. BFM standart risk grubu	62
12. Akut lösemi paneli (Genişletilmiş)	85
13. Immunfenotiplendirme sonucuna göre değerlendirme	86
14. Akut lösemilerde histokimyasal boyalara göre değerlendirme	87

AKIŞ ŞEMALARI LİSTESİ

1. Yeni tanı almış <60 yaş AML'de tanı ve tedavi algoritması	6
2. Remisyon sonrası <60 yaş hastada tedavi seçenekleri	10
3. Yeni tanı almış ≥ 60 yaş hastada tedavi akış şeması	12
4. Yüksek riskli APL olgularında tedavi	21
5. Düşük ve orta riskli APL olgularında tedavi	22
6. Antrasiklin kullanılamayan olgularda tedavi	23



ÖNSÖZ

THD'nin Değerli Üyeleri,

"Lösemi, Lenfoma ve Miyeloma'da Tanı ve Tedavi Ölçütlerinde Uzlaşma Çalıştayı" 21-23 Mayıs 2010 tarihinde Bolu'da başarı ile gerçekleştirildi. Birincil amacı ülkemiz pratiğine yönelik bir rehber hazırlamak olan bu çalıştayı belirli aralıklarla güncellenmesi ve hematolojinin diğer alanları için de yapılması düşünülmektedir. 2010 çalıştayının ilk basamağı Marmaris'te "Hematolojik Onkolojide Güncelleme" programı ile yapıldı. Güncellenmiş bilgiler ile rehber oluşturmamız daha kolaylaşmış oldu. THD Bilimsel Alt Komitelerince yürütülecek olan çalıştay programı Lenfoma, Miyeloma, Akut Lösemiler, Kemik İliği Yetersizliği, Pediatri ve Kronik Miyeloproliferatif Hastalıklar-KML oturumları olarak düzenlendi.

Çalıştayı amaçları arasında öncelikli olanı ülkemizde hematolojik onkolojik olgulara standart bir yaklaşım sağlamak, ayrıca eğitim görmekte olan genç arkadaşlarımızın eğitimine katkıda bulunmak, Sağlık/Sigorta otoritelerinin kullanabileceği bilimsel-gerçekçi ve uygulanabilir bir rehber oluşturmak, ve hazırlanan rehberle medikolegal sorunların çözümüne katkıda bulunmaktır.

Bu amaç doğrultusunda Marmaris'te güncelleme toplantısı ile başladığımız yolun sonunda bu eseri yarattık. Akut lösemiler, lenfoma, miyeloma, kronik miyeloproliferatif hastalıklar, kemik iliği yetersizliği ve kemik iliği nakli alt komiteleri erişkin ve pediatrik tanı ve tedavi rehber taslağını oluşturduktan sonra taslaklar bir ay süre ile web sayfamızda eleştiri ve düzeltmeler için kaldı. Daha sonrasında yeniden gözden geçirilip, basım aşamasına geldi. Bu aşamada Türkçe dil düzenlemelerinde yardımcı olan değerli hocamız Prof. Dr. Yücel Tangün'e teşekkürlerimizi bir borç biliriz. Kılavuzumuzun yazımında emeği geçen başta THD bilimsel alt komite başkan ve sekreterlerine, tüm çalıştay katılımcılarına ve bu çalıştayı "gerçekleşmesinde her türlü destekleri için" THD yönetim kuruluna teşekkür ederiz. Bir sonraki kılavuz yenileme ve çalıştay toplantımızda görüşmek dileğiyle...

Prof. Dr. Muzaffer Demir

Çalıştay Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Levent Ünder

Çalıştay Başkanı



THD 2011 ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalıştay Başkanı
Levent Ündar

Çalıştay Başkan Yardımcısı
Muzaffer Demir

Akut Lösemiler Bilimsel Alt Komitesi (2008-2012)

Başkan: Ahmet
Öztürk

Sekreterler:
Tülin Tiraje Celkan
Alev Akyol Eriççi

Akut Lösemi Çalışma Grubu

Ahmet Öztürk
Cengiz Beyan
Emre Tekgündüz
Fahir Özkalemkas
İhsan Karadoğan
İmdat Dilek
Naci Tiftik
Sami Kartı
Tanju Atamer
Tülay Özçelik
Tülin Tiraje Celkan

Pediatric Çalışma Grubu

Adalet Meral Güneş
Bülent Zülfiakar
Emel Özyürek
Hale Ören
Hikmet Gülşah Oktay
Özlem Tüfekçi
Saadet Akarsu
Salih Gözmen
Tiraje Celkan
Türkan Patıroğlu
Uğur Özbek
Vildan Çulha

THD Yönetim Kurulu

Başkan	: Muhit Özcan
İkinci Başkan	: Hale Ören
Genel Sekreter	: Mutlu Arat
Araştırma Sekreteri	: Muzaffer Demir
Sayman	: Teoman Soysal
Üyeler	: Fahir Özkalemkas-Mehmet Sönmez

* Çalışmaya katılmayıp eleştirileri ile katkıda bulunanlar: Mehmet Ali Özcan, Meral Beksaç, Semra Paydaş

* İsimler alfabetik sırayla yazılmıştır.


**Kemik İliğı Yetersizliğı
Bilimsel Alt Komitesi
(2006-2010)**

Başkan: Ayşen
Timurağaoğlu
Sekreterler:
Ülker Koçak
Özden Pişkin

**Kemik İliğı Yetersizliğı
Bilimsel Alt Komitesi
(2010-2014)**

Başkan: Meliha
Nalçacı
Sekreterler:
Mustafa N.Yenerel
Şebnem Yılmaz

**Kemik İliğı Yetersizliğı
Çalışma Grubu**

Ayşen Timurağaoğlu
Dilek Yazman
Güçhan Alanoğlu
Muhit Özcan
Mutlu Arat
Muzaffer Demir
Pervin Topçuoğlu
Şeniz Öngören
Vildan Özkocaman

**Kronik Miyelositer
Lösemi ve Kronik
Miyeloproliferatif
Hastalıklar Bilimsel
Alt Komitesi (2008-
2012)**

Başkan: Teoman
Soysal
Sekreterler:
Sema Karakuş
Burhan Turgut

**Kronik Miyelositer
Lösemi ve Kronik
Miyeloproliferatif
Hastalıklar Çalışma
Grubu**

Burhan Turgut
Emre Eşkazan
Hasan Sami Göksoy
Muzaffer Demir

Oral Nevruz
Reyhan Diz
Küçükkaya
Sema Karakuş
Teoman Soysal
Uğur Özbek
Yücel Tangün

**Lenfoma Bilimsel Alt
Komitesi
(2006-2010)**

Başkan: Bülent Ünder
Sekreterler:
Mehmet Ali Özcan
Nurdan Taçyıldız

**Lenfoma Bilimsel Alt
Komitesi
(2010-2014)**

Başkan:
Mehmet Ali Özcan
Sekreter:
İnci Alacacıoğlu

**Lenfoma Çalışma
Grubu**

Abdullah Katğı
Ayla Gökmen Aköz
Bülent Ünder
Cafer Adıgüzel
Dilek Argon
Fevzi Altuntaş
Hakan İsmail Sarı

Melih Aktaş
Meliha Nalçacı
Mine Miskioğlu
Mustafa Yenerel
Nil Güler
Nilgün Sayinalp
Önder Arslan
Rahşan Yıldırım

**Multipl Miyelom
Bilimsel Alt
Komitesi
(2006-2010)**

Başkan: Levent Ünder
Sekreter:
Mustafa Çetiner

**Multipl Miyelom
Bilimsel Alt
Komitesi
(2010-2014)**

Başkan:
Yıldız Aydın
Sekreter:
Hakan Göker
Fatih Demirkan

**Multipl Miyelom
Çalışma Grubu**

Düzgün Özatalı
Fatih Demirkan
Filiz Büyükkeçeci
Hakan Göker
Levent Ünder
Mustafa Çetiner
Mehmet Sönmez
Muhit Özcan
Mutlu Arat
Osman İlhan
Ozan Salim



KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
Allo-KHT	: Allogeneik Kök Hücre Transplantasyonu
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
APL	: Akut Promiyelositer Lösemi
ARA-C	: Cytarabin
ATO	: Arsenik Trioksit
ATRA	: All-trans Retinoik Asit
AUL	: Akut Sınıflandırılmayan Lösemi
BAL	: Bifenotipik Akut Lösemi
B-ALL	: Bifenotipik Akut Lenfoblastik Lösemi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Sitomegalo Virüs
DFCI	: Dana-Farber Kanseri Enstitüsü
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik asit
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EML	: Ekstramedüller Lösemi
FDP/AML	: AML'ye Yatkınlığı Olan Ailesel Trombosit Bozukluğu
FISH	: Flourescence İn Situ Hibridization
FITC	: Floresan İzotiyosiyonat
FLT3	: Fms-Benzeri Tirozin Kinaz
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
G-CSF	: Granülosit Koloni Stimulan Faktör
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimulan Faktör



GMS	: Geçici Miyeloproliferatif Sendrom
GVH	: Graft-Versus-Host Hastalığı
Gy	: Gray
Hb	: Hemoglobin
HIDAC	: Yüksek Doz Cytarabin
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HSK	: Hastalıksız Sağkalım
İ.V.	: Damar içi
KHT	: Kök Hücre Transplantasyonu
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LP	: Lomber Ponksiyon
MKH	: Minimal Kalınlıklı Hastalık
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PA AC Grafi	: Posteroanterior Akciğer Grafisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PE	: Pikoeritrin
Ph	: Philadelphia Kromozomu
RT-PCR	: Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S.C.	: Deri Altı
TBI	: Tüm Vücut Işınlaması
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TDI	: Tüberkülin Deri Testi
TKI	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TR	: Tam Remisyon
TY	: Tam Yanıt

ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

ERİŞKİN AKUT
MİYELOİD LÖSEMİ
(APL DIŞI AML)
TANI VE
TEDAVİ KILAVUZU

I.
BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ERİŞKİN AKUT MİYELOİD LÖSEMI (APL DIŞI AML) TANİ VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Tipik olarak bir ileri yaş hastalığı olan akut myeloid lösemi (AML) erişkin yaş grubunda en sık rastlanan lösemi tipidir. Hastalığın sıklığı 3-5/100.000 düzeylerinde seyretmektedir. Hastanın yaşı, performansı yanında lösemik klonun sitogenetik ve moleküler özellikleri prognozu belirleyen en önemli parametrelerdir. AML tedavi rehberi son bilimsel veriler ve konu ile ilgili mevcut rehberler göz önüne alınarak hazırlanmıştır. Klinik, sitogenetik, prognoz ve tedavi yaklaşımı açısından diğer AML alt tipleri ile önemli farklılıklar gösteren akut promiyelositer lösemi ise ayrı bir başlık altında değerlendirilmiştir.

TANI

- Kemik iliğinde 500 çekirdekli hücre sayılması önerilir
- Akut lösemi tanısının konulabilmesi için kemik iliğinde blast oranının $\geq$ 20 olması gerekmektedir {t(8;21), inv(16) veya t(16;16) ve bazı eritrolösemi olguları dışında}

AML Tanısı ile Başvuran Olguda Yapılması Gereken İşlemler

- Tam kan sayımı
- Periferik (Çevresel) yayma
- Kemik iliği aspirasyonu



- Kemik iliği biyopsisi (aspirasyon ile partikül-hücre çekilememesi durumunda)
- İmmünofenotipleme
- Konvansiyonel Sitogenetik (zorunludur)
- C-KIT, FLT3-ITD, NPM, CEBPA mutasyonları bir grup hastada prognozu belirlemede önemlidir ve tedavi yaklaşımına yol gösterebilir (bakılamayan merkezlerde DNA saklanması önerilir)
- Biyokimyasal testler, pıhtılaşma testleri, idrar analizi
- Gebelik testi
- Hepatit A, B, C; HIV, CMV
- PA AC grafisi
- EKG



TABLO 1. AML sitogenetik risk değerlendirmesi

- İyi risk grubu
 - inv (16) veya t(16;16)
 - t(8:21)
 - t(15;17)
 - Normal sitogenetikli olgularda FLT3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya CEBPA mutasyonu olan olgular
- Orta risk grubu
 - Normal sitogenetik
 - +8
 - t(9;11)
 - diğer tanımlanamayanlar
 - inv (16) veya t(16;16), t(8:21) olup c-KIT mutasyonu taşıyanlar
- Kötü risk grubu
 - Normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu olması (bazı kılavuzlarda kötü risk grubunda yer almaktadır.)
 - Karmaşık (≥ 3 anormal klon) karyotip
 - -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, non t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)



- Ekokardiyografi (endikasyon durumunda)
- HLA doku tiplendirmesi
- Lomber ponksiyon (nörolojik bulguları olan olgularda)

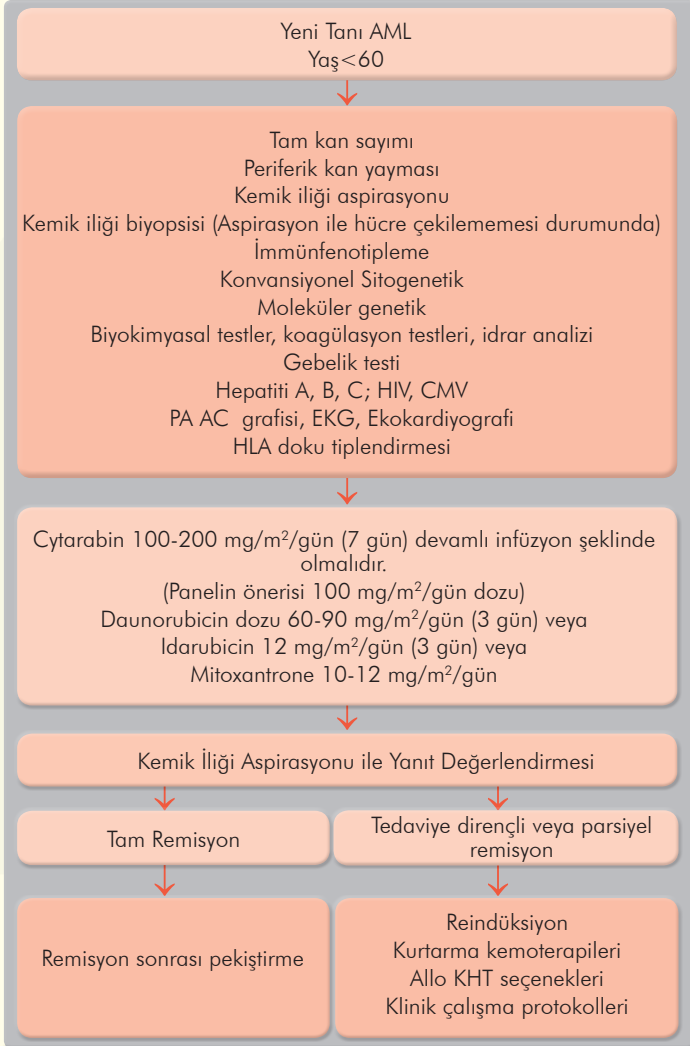
ALTMİŞ YAŞ ALTI (<60) HASTALARDA TEDAVİ

Remisyon İndüksiyon Tedavisi “(3+7)”

- Cytarabin (ARA-C) 100-200 mg/m²/gün (7 gün) devamlı infüzyon şeklinde olmalıdır (panelin önerisi 100 mg/m²/gün dozu).
- Daunorubicin dozu 60-90 mg/m²/gün (3 gün) olmalıdır (minimum doz 60 mg/m²), veya idarubicin 12 mg/m²/gün (3 gün) veya mitoxantrone 10-12 mg/m²/gün (3 gün).
- Tedavi sırasında G-CSF rutin olarak önerilmez. Seçilmiş hastalarda kullanılabilir.
- İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon değerlendirmesi için kemik iliği aspirasyonu hemopoetik toparlanma olduğunda yapılmalı ve indüksiyon tedavisi başlangıcından sonra 30 günü geçmemelidir.
- Erken ara değerlendirme isteyen merkezlerde 14-17. günlerde yapılabilir.
- İndüksiyon tedavisi sırasında G-CSF kullanıldıysa kemik iliği değerlendirmesi ilaç kesildikten en az 7 gün sonra yapılmalıdır.
- Remisyon değerlendirmesi için kemik iliği yaymasında en az 200 (200–500) çekirdekli hücre sayılmalıdır.



AKIŞ ŞEMASI 1. Yeni tanı almış <60 yaş AML'de tanı ve tedavi algoritması





TABLO 2. AML için yanıt değerlendirilmesi

- Morfolojik lösemisiz durum
 - Partiküllü ve hücre içeriğı iyi olan kemik iliğı aspirasyonunda blast oranının $< \% 5$ olması
 - Auer cisimciğı içeren blast olmaması
 - Ekstramedüller hastalık olmaması
- Kemik iliğı aspirasyonu partikül ve hücre açısından yetersiz ise kemik iliğı biyopsisi yapılmalıdır.
- Tam Yanıt (TY)
 - Morfolojik TY
 - Mutlak nötrofil sayısının $> 1000/\text{mm}^3$ olması
 - Trombosit sayısının $> 100.000/\text{mm}^3$ olması
 - Eritrosit transfüzyonu bağımsızlığı olması
 - Ekstramedüller hastalık bulgusu olmaması
 - Tam Olmayan Yanıt
 - Mutlak nötrofil sayısının $< 1000/\text{mm}^3$ veya trombosit sayısının $< 100.000/\text{mm}^3$ olması dışında diğer tüm tam remisyon kriterlerinin (ölçütlerinin) olması
 - Tedavi ile tam yanıt sağlanamayan hastalar dirençli olarak kabul edilir.
- Nüks hastalık
 - Tam yanıt sonrası çevre kanında yeniden lösemik hücre görölmesi veya kemik iliğı aspirasyonunda blast oranının yeniden $\% 5$ 'in üzerine çıkması



Tam Yanıt Sonrası Tedavi

İyi risk sitogenetik grubu

- Yüksek doz cytarabin 3 g/m^2 12 saatte bir (3 saatte infüzyon) 1., 3., 5. günler yüksek doz cytarabin (HiDAC) 3-4 siklus uygulanır.
- Bu grupta oto ve allojeneik kök hücre naklinin ilk basamak tedavide HiDAC'a üstünlüğü yoktur.

Orta risk sitogenetik grubu

- Transplantasyon riski düşük-orta olan ve HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda allojeneik kök hücre nakli veya
- Hastanın vericisi yoksa 1-2 siklus HiDAC sonrası otolog kök hücre transplantasyonu veya
- HiDAC 3-4 siklus uygulanır.

Kötü risk sitogenetik grubu

- Allojeneik kök hücre nakli (Tam uyumlu akraba verici veya akraba dışı verici) veya
- Transplantasyon şansı yoksa klinik araştırma protokolleri veya
- 1-2 siklus HiDAC sonrası otolog kemik iliği nakli uygulanır.

ALTMİŞ YAŞ VE ÜSTÜ (≥ 60) AML'DE TEDAVİ

- ≥ 60 yaş AML'li hastalar için tedavi seçiminde sadece kronolojik yaştan kullanılmasından ziyade hastanın performans durumu, klinik özellikleri, sitogenetik risk grubu ve birlikte olan diğer hastalıkları dikkate alınmalıdır. Ciddi komorbidite durumunda sadece destek tedavisi önerilir. Diğer olgular için:



60-75 Yaş Arası Hastalar

- Standart doz (100-200 mg/m²/gün) cytarabin (7 gün) sürekli infüzyon + idarubicin 12 mg/m²/gün 3 gün veya daunorubicin 45-60 mg/m²/gün 3 gün (60-65 yaş grubunda daunorubicin 90 mg/m²/gün dozu tercih edilebilir) veya
- Düşük yoğunluklu tedavi; derialtı cytarabin, 5-azacytidine*, decitabine* veya
- Orta yoğunluklu tedavi; Clofarabin veya
- Çalışma protokolü varsa hasta çalışma protokolüne yönlendirilir.
- Kötü sitogenetik risk grubunda olan hastalar, varsa çalışma protokollerine alınır ya da destek tedavisi verilir.

75 Yaş Üstü Hastalar

- Düşük yoğunluklu tedavi (s.c. cytarabin, 5-azacytidine, decitabine veya
- Destek tedavisi (Hydroxyurea ve transfüzyon desteği) veya
- Standart tedavi "3+7" (Ciddi komorbiditesi olmayan olgularda uygulanabilir).

60 Yaş Üstü Hastalarda Remisyon Sonrası Tedavi

- Standard doz cytarabin 5-7 gün ± antrasiklin (idarubicin veya daunorubicin) 1-2 kür veya
- İyi risk grubu hastalarda cytarabin 1-1,5gr/m²/gün 4-6 doz 1-2 kür veya
- Azaltılmış dozda hazırlama rejimi ile allojeneik kök hücre nakli veya
- Düşük yoğunluklu tedavilere (4-6 haftada bir) devam edilir.

* Azacytidine ve decitabine Türkiye'de mevcut olup bu endikasyonda kullanılamamaktadır.

**AKİŞ ŞEMASI 2. Remisyon sonrası <60 yaş hastada tedavi seçenekleri**

Remisyon Sonrası Tedavi		
İyi Risk	Orta Risk	Kötü Risk
○ İnv (16) veya t(16;16) ○ t(8;21) ○ t(15;17) ○ Normal sitogenetikli olgularda FLT3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya CEBPA mutasyonu olan olgular	○ Normal Sitogenetik ○ +8 ○ t(9;11) ○ Diğer tanımlanamayanlar ○ İnv (16) veya t(16;16), t(8;21) olup c-KIT mutasyonu olanlar	○ Kompleks (>3 anormal klon olması) ○ -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, t(6;9), inv (3), t(3;3), t(9;22) ○ Normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu olması
○ Yüksek doz Cytarabin 3g/m² 12 saatte bir (3 saatte infüzyon) 1, 3, 5. günler yüksek doz cytarabin (HIDAC) 3-4 siklus uygulanır. (kategori 1)	○ Transplantasyon riski düşük olan ve HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda allojenik kök hücre nakli	○ Allojenik kök hücre nakli (Tam uyumlu akraba verici veya alternatif donör)
	○ Hastanın vericisi yoksa 1-2 siklus yüksek doz cytarabin sonrası otolog kök hücre transplantasyonu	○ Transplantasyon şansı yoksa klinik araştırma protokolleri
	○ Yüksek doz cytarabin 3-4 siklus uygulanır	○ 1-2 siklus yüksek doz cytarabin sonrası otolog kemik iliği nakli uygulanır



Tedavi Sonrası İzlem

- Tam kan sayımı ilk 2 yıl 1-3 ayda bir, daha sonra 5. yıla kadar 3-6 ayda bir yapılır.
- Periferik yayma anormal olduğunda veya sitopeni geliştiğinde kemik iliği aspirasyon kontrolü yapılır.

NÜKS AML'DE TEDAVİ

<60 Yaş Olgularda Erken Nüks (<12 Ay) Durumunda Tedavi

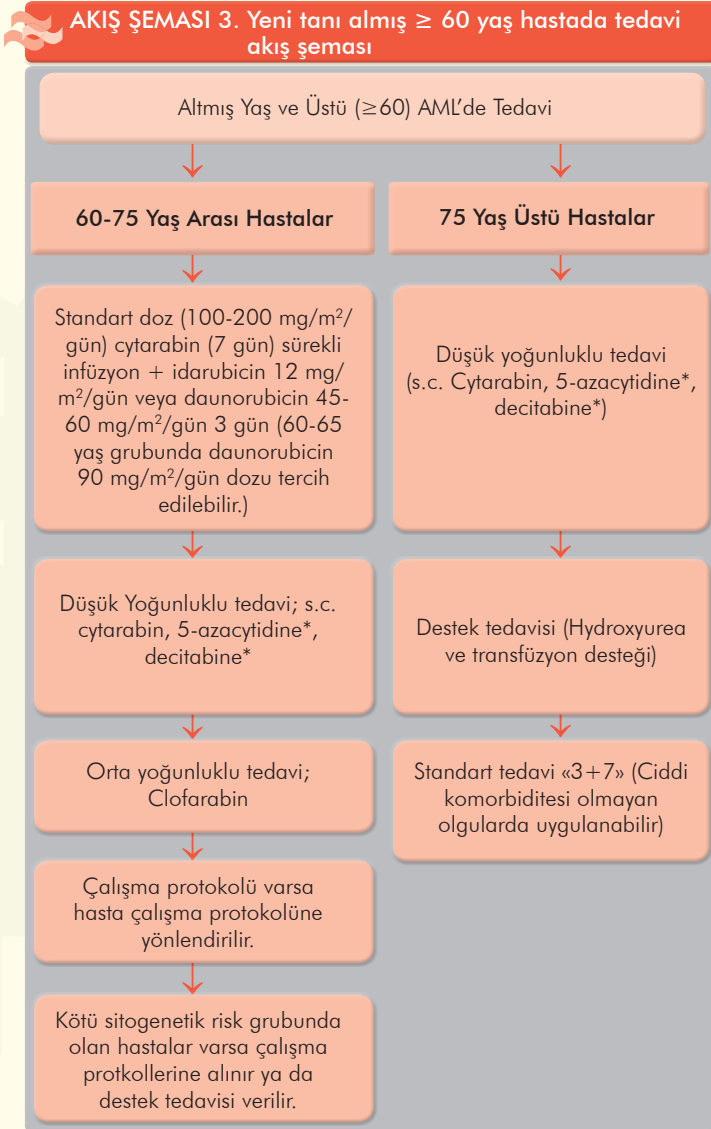
- Kurtarma tedavisi (yüksek doz cytarabin + antrasiklin±etoposid, fludarabin+ cytarabin +idarubicin) ± G-CSF ve ardından kök hücre nakli yapılır veya
- Devam eden bir klinik çalışma protokolüne alınır.

<60 Yaş Olgularda Geç Nüks (>12 Ay) Durumunda Tedavi

- Kurtarma tedavisi ve ardından kök hücre nakli yapılır veya
- İlk başarılı indüksiyon rejimi tekrar verilir veya
- Devam eden bir klinik çalışma protokolüne alınır.

≥ 60 Yaş Olgularda Erken Nüks (<12 Ay) Durumunda Tedavi

- Devam eden bir klinik çalışma protokolüne alınır veya
- destek tedavisi verilir veya
- Kurtarma tedavisi ve ardından allojeneik kök hücre nakli (düşük yoğunluklu) yapılabilir.



* Azacytidine ve decitabine Türkiye'de mevcut olup bu endikasyonda kullanılamamaktadır.



≥ 60 Yaş Olgularda Geç Nüks (> 12 Ay) Durumunda Tedavi

- Klinik çalışma veya
- İlk başarılı indüksiyon rejimi tekrar edilebilir veya
- Kurtarma tedavisi ve ardından allojeneik kök hücre nakli (düşük yoğunluklu) yapılabilir veya
- Destek tedavisi verilir.

DİRENÇLİ AML OLGULARINDA TEDAVİ

- Kurtarma tedavisi sonrası allojeneik kök hücre nakli uygulanır.

İZLEM VE DESTEK TEDAVİSİ

- Büyüme faktörleri rutin olarak önerilmez. Seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Yaşlı hastalarda kemoterapi bittikten sonra başlanabilir. G-CSF veya GM-CSF alan hastalarda kemik iliğinde yanlış değerlendirmelere sebep olabileceğinden kemik iliği aspirasyonu bu büyüme faktörleri kesildikten en erken 7 gün sonra yapılmalıdır.
- Antibiyotik seçimi, genel kurallara uyulması koşulu ile kliniklerin üreme paterni ve direnç durumuna göre yapılabilir.
- Kan ürünleri ve kan bileşenleri
 - Transfüzyonlarda lökositten arındırılmış ürünler kullanılmalıdır.
 - Eritrosit ve trombosit süspansiyonları mutlaka ışınlanmalıdır.
 - Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik değeri 8gr/dl olmakla beraber kliniğin inisiyatifi ve anemi semptomları da dikkate alınmalıdır.



- Trombosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik değer $\leq 10.000/\text{mm}^3$ olmakla birlikte, ateşli hastalarda bu değer $\leq 15.000/\text{mm}^3$ olabilir.
- Kök hücre transplantasyonu adaylarında CMV taraması yapılmalıdır.
- Tümör lizis profilaksisi için hidrasyon ve yeterli diürez yanında allopurinol verilmelidir.
- Yüksek doz cytarabine alan hastalara steroid içeren göz damlaları günde 4 kez verilmeli ve cytarabine son dozundan 24 saat sonrasına kadar devam edilmelidir.
- Yüksek doz cytarabine alan hastalarda serebellar toksisite riski vardır. Bu nedenle yüksek doz cytarabine alan hastalarda ayrıntılı nörolojik değerlendirme (özellikle serebellar testler) her cytarabine dozundan önce yapılmalıdır.
 - Serebellar toksisite gelişen olgularda cytarabine kesilmeli ve sonraki tedavilerde de tekrar yüksek doz cytarabine denenmemelidir.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009;396-405.
2. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009;385-95.
3. Döhner H, et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115:453-74.
4. Hamadani M, Awan FT. Remission induction, consolidation and novel agents in development for adults with acute myeloid leukaemia. Hematol Oncol. 2010;28:3-12.
5. Klepin HD, Balducci L. Acute myelogenous leukemia in older adults. Oncologist. 2009;14:222-32.



6. Cheson BD, et al. International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003;21:4642-9.
7. Berman E, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. Blood. 1991;77:1666-74.
8. Wiernik PH, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. Blood. 1992;79:313-9.
9. Rowe JM, et al. Eastern Cooperative Oncology. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. Blood. 2004;103:479-85.
10. Mayer RJ et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med. 1994;331:896-903.
11. Byrd JC, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. J Clin Oncol. 1999;17:3767-75.
12. Byrd JC, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. J Clin Oncol. 2004;22:1087-94.
13. Cornelissen JJ, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? Blood. 2007;109:3658-66.
14. Yanada M, et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. Cancer. 2005;103:1652-8.



15. Basara N, et al. East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO). Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia*. 2009;23:635-40.
16. Farag SS, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood*. 2006 Jul 1;108(1):63-73.
17. Wheatley K, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as supportive care after induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a study of the United Kingdom Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol*. 2009;146:54-63.

ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

AKUT
PROMİYELOSİTER
LÖSEMİ (APL)
TEDAVİ KILAVUZU

II.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





AKUT PROMİYELOSİTER LÖSEMİ (APL) TEDAVİ KILAVUZU

GENEL ÖNERİLER

APL şüphesi varsa tedaviye gecikmeksizin başlanması önerilir.

All-trans retinoik asit (ATRA) tedavisi 45mg/m²/gün (dozu ikiye bölerek) başlanır.

Lökosit sayısı $\geq 10.000/\text{mm}^3$ ise yüksek risk, lökosit sayısı $< 10.000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $< 40.000/\text{mm}^3$ ise orta risk ve lökosit sayısı $< 10.000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $\geq 40.000/\text{mm}^3$ ise düşük risk olarak kabul edilmektedir.

Antrasiklinlerin kullanılamadığı olgularda ATRA'ya ATO (0.15mg/kg) eklenmesi önerilir.

ATRA sendromu göz ardı edilmemelidir.

Tam yanıt değerlendirilmesi diğer AML alt tiplerinden farklıdır: değerlendirme 50 günden önce yapılmamalıdır.

YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA TEDAVİ

İndüksiyon

1. ATRA 45 mg/m² + daunorubicin 60 mg/m² $\times$ 3gün + cytarabin 200 mg/m² 7 gün devamlı infüzyon veya
2. ATRA 45 mg/m² + idarubisin 12 mg/m² 2, 4, 6, 8. günler kullanılabilir.

* Antrasiklinin, tedavinin ilk günü ATRA'dan birkaç saat sonra ATRA sendromunu engellemek için başlanması önerilir.



Konsolidasyon

1. Daunorubicin $60 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} + \text{cytarabin } 200 \text{ mg/m}^2 \times 7 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$,
sonra cytarabin $1.5\text{-}2 \text{ gr/m}^2$ 12 saatte bir $\times 5 \text{ gün} +$
daunorubicin $45 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$ ve 5 doz intratekal
tedavi veya
ATO $0.15 \text{ mg/kg/gün} \times 5 \text{ gün} \times 5 \text{ hf} \times 2 \text{ kür}$,
sonra ATRA $45 \text{ mg/m}^2 \times 7 \text{ gün} + \text{daunorubicin } 50 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} \times 2 \text{ kür}$
2. ATRA $45 \text{ mg/m}^2 \times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 5 \text{ mg/m}^2 + \text{cytarabin } 1 \text{ g/m}^2 \times 4 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$,
sonra ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{mitoksantron } 10 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 5 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$,
sonra ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 12 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ doz} +$
cytarabin $150 \text{ mg/m}^2/8 \text{ saat} \times 4 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$ önerilir.

DÜŞÜK/ORTA RİSKLİ GRUPTA TEDAVİ

İndüksiyon

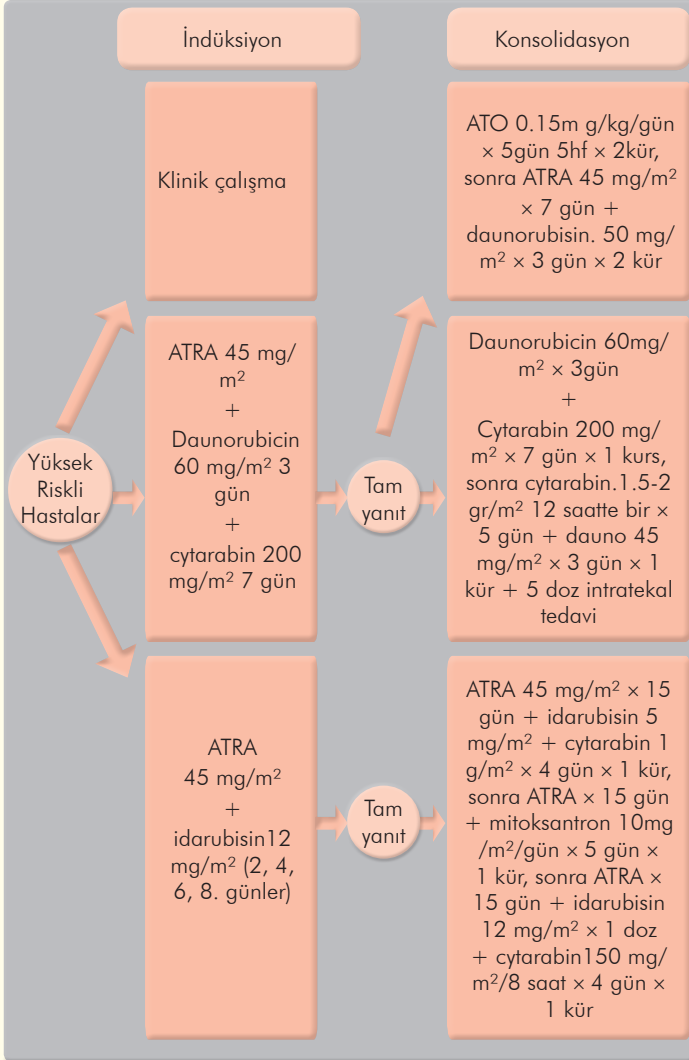
1. ATRA $45 \text{ mg/m}^2 + \text{idarubisin } 12 \text{ mg/m}^2$ 2, 4, 6, 8. günler kullanılabilir.
2. ATRA $45 \text{ mg/m}^2 + \text{daunorubicin } 60 \text{ mg/m}^2 + \text{cytarabin } 200 \text{ mg/m}^2$ 7 gün devamlı infüzyon veya

Konsolidasyon

1. ATRA $45 \text{ mg/m}^2 \times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 5\text{-}7 \text{ mg/m}^2 \times 4 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra
ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{mitoksantron } 10 \text{ mg/m}^2/\text{gün} \times 5 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra
ATRA $\times 15 \text{ gün} + \text{idarubisin } 12 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ doz} \times 1\text{-}2 \text{ kür}$ veya
2. Daunorubicin $60 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} + \text{cytarabin } 200 \text{ mg/m}^2 \times 7 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$, sonra cytarabin 1 gr/m^2 12 saatte bir $\times 4 \text{ gün} +$
daunorubicin $45 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ gün} \times 1 \text{ kür}$ verilmesi önerilir.

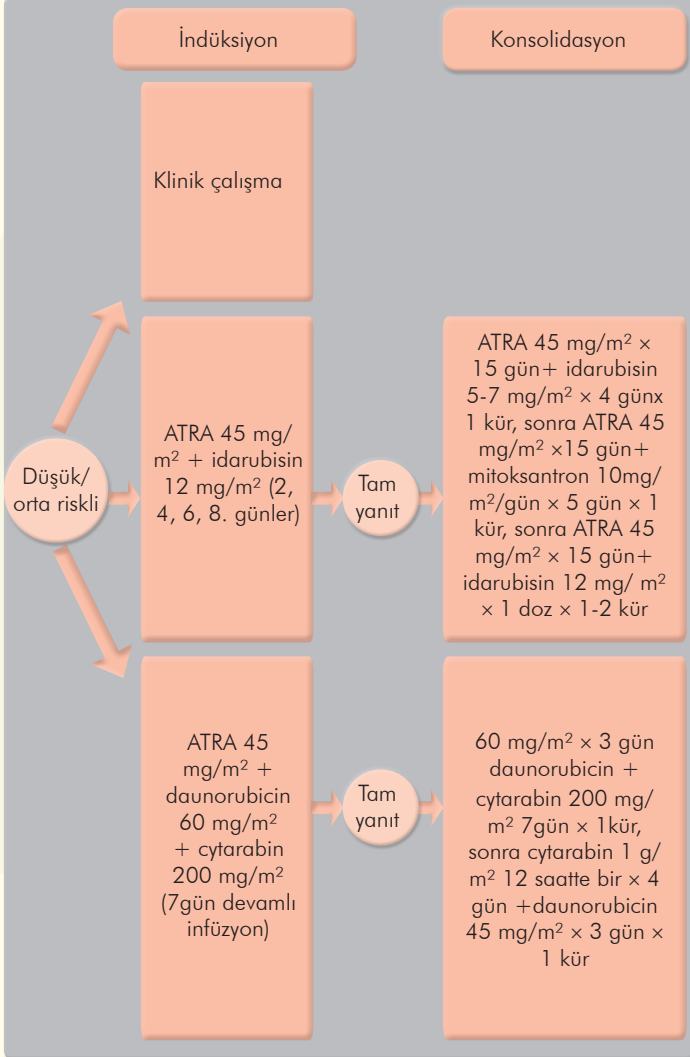


AKIŞ ŞEMASI 4. Yüksek riskli APL olgularında tedavi



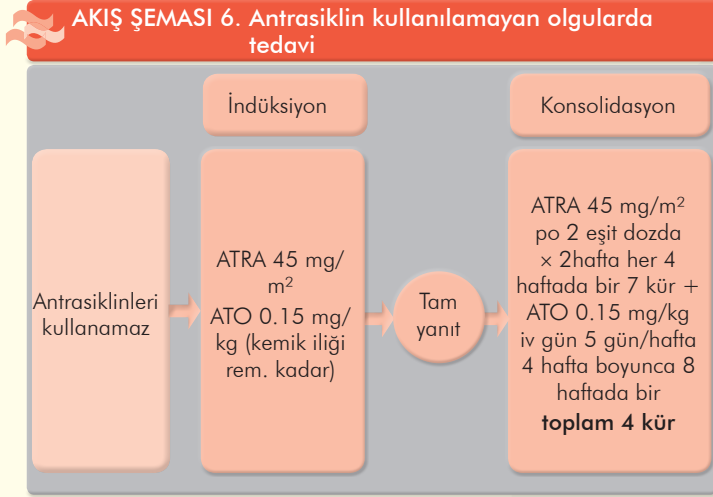


AKİŞ ŞEMASI 5. Düşük ve orta riskli APL olgularında tedavi





Antrasiklin kullanılmayacak olgularda tedavi seçenekleri farklılık göstermektedir. Uygulanabilecek bir yöntem akış şeması 6 verilmiştir.



İDAME VE İZLEM

Konsolidasyon sonrası remisyon değerlendirilmesinde PCR negatif ise 1-2 yıl ATRA ± 6 merkaptopurin+ metotreksat ile idame önerilir. İlk iki yıl her 3 ayda bir PCR ile monitorizasyon yapılmalı. PCR negatif ise izleme devam edilmelidir. PCR pozitif saptanırsa 4 hafta içinde kemik iliğinden PCR sonucu doğrulanmalı; negatif ise izleme devam edilmesi, pozitif ise ilk nüks olarak kabul edilmesi ve nüks tedavisine geçilmesi önerilir.

Konsolidasyon sonrası remisyon değerlendirilmesinde PCR pozitif ise 4 hafta içinde kemik iliğinden PCR sonucu doğrulanmalı; negatif ise izleme devam ediliş pozitif ise ilk nüks olarak kabul edilmeli ve nüks tedavisine geçilmelidir.



NÜKS TEDAVİSİ

İlk nükste ATO ve/veya ATRA verilmeli, yanıt yine yanıtızlık durumunda klinik çalışma veya HLA uyumlu kardeş veya alternatif verici ile transplantasyon önerilir.

İlk nükste ATO ve/veya ATRA verilmeli yanıt varsa SSS profilaksisi göz ardı edilmemelidir. Bu grupta PCR negatif saptanmışsa transplant adayı ise otolog transplantasyon, transplant adayı değilse ATO ile 6 kürük konsolidasyon önerilir. Sözü geçen grupta PCR pozitif saptanırsa, transplant adayı ise, HLA uyumlu kardeş veya alternatif verici ile transplantasyon önerilir. Transplant adayı değilse klinik çalışma önerilir.

DESTEK TEDAVİSİ

1. Klinik olarak belirgin kanama veya koagülopati varsa trombosit sayısı $\geq 50000/\text{mm}^3$ ve fibrinojen $> 150\text{mg/dl}$ olacak şekilde trombosit, kriyopresipitat ve Taze Donmuş Plazma (TDP) ile yerine koyma tedavisi önerilir. Günlük kanama ve koagülopati izlemi yapılmalıdır.
2. APL diferansiyasyon (farklılaşma) sendromu şüphesi varsa (ateş, nefes darlığı, hipoksemi, plevra veya perikard effüzyonu) sıvı yüklenmesi ve akciğerler açısından değerlendirilmelidir. Hipoksi, akciğer infiltratı, perikard veya plevra sıvısı varsa $2 \times 10\text{mg}$ doksametazon'un 3–5 gün verilip 2 haftada azaltılarak kesilmesi önerilir. Hipoksi düzelene kadar ATRA tedavisine ara verilebilir.
3. ATO monitorizasyonu:

Tedaviye başlamadan önce EKG'de QTc aralığı değerlendirilmesi, serum elektrolitleri (Ca, K, Mg) ve kreatinin düzeylerine bakılmalıdır.

Tedavi esnasında ise $K > 4\text{mEq/dl}$, $\text{Mg} > 1.8\text{mg/dl}$ olarak tutulmalı QTc aralığı > 500 milisaniye olan hastalar tekrar değerlendirilmelidir.



4. Miyeloid büyüme faktörleri kullanılmamalıdır.
5. ATRA tedavisinden sonra nüks eden APL veya hiperlökositöz gösterenler MSS (Merkezi Sinir Sistemi) hastalığı açısından yüksek riskli hastalar olarak kabul edilir ve profilaktik intratekal tedavi önerilir.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. NCCN Practice Guidelines in Oncology –v.2.2010 Acute Myeloid Leukemia.
2. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, Pierce S, Blamble D, Estrov Z, Wierda W, Ferrajoli A, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Cortes J, Kantarjian H. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol. 2009 ;27(4):504-510.
3. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Woods WG, Ogden A, Weinstein H, Shepherd L, Willman C, Bloomfield CD, Rowe JM, Wiernik PH. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. Blood. 2002;100(13):4298-4302.
4. Adès L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, Vellenga E, Guerci A, Pigneux A, Huguet F, Rayon C, Stoppa AM, de la Serna J, Cahn JY, Meyer-Monard S, Pabst T, Thomas X, de Botton S, Parody R, Bergua J, Lamy T, Vekhoff A, Negri S, Ifrah N, Dombret H, Ferrant A, Bron D, Degos L, Fenaux P. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. Blood. 2008;111(3):1078-1084.
5. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, de Lisa E, Brunet S, Rubio V, Ribera JM, Rivas C, Krsnik I, Bergua J, González J, Díaz-Mediavilla J, Rojas R, Manso F, Ossenkoppele G, González JD, Lowenberg B. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. Blood. 2010 Apr 14. [Epub ahead of print]



6. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Daniel MT, Cassinat B, Delarue R, Taksin AL, Réa D, Buzyn A, Tibi A, Lebbé G, Cimerman P, Chomienne C, Fermand JP, de Thé H, Degos L, Hermine O, Dombret H. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2003; 15; 21: 2326-2334.

ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

ERİŞKİN AKUT
LENFOBLASTİK
LÖSEMİ
TEDAVİ KILAVUZU

III.
BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ERİŞKİN AKUT LENFOBİLASTİK LÖSEMİ TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tipik klinik, biyolojik ve prognostik özellikler gösteren farklı alt tipleri olan heterojen bir hastalıktır. Tüm ALL olgularının üçte ikisi çocuklarda görülür. ALL 15 yaş altı çocukluklarda en sık rastlanan neoplastik hastalıktır. Erişkin yaş grubunda ise hastalığın insidansı 1-2/100.000 arasında değişmektedir. Minimal toksisite ile yüksek kür oranlarının sağlanabilmesi için hasta gruplarına uygun tedavinin belirlenmesinde prognostik faktörlerin tanımlanması önemlidir. Risk sınıflamasının önemli bir diğer hedefi ilk tam yanıt sonrası allojeneik kök hücre naklinden fayda görebilecek çok yüksek nüks riski taşıyan hastaların belirlenmesidir.

Günümüzde ALL tedavisi ile ilgili olarak yayınlanmış bir rehber bulunmamaktadır. Konu ile ilgili çalışma gruplarının tedavi yaklaşımları arasında önemli farklar bulunmaktadır. Bu nedenle ALL tedavi rehberinde güncel veriler ışığında, ülkemiz koşullarında geçerli olduğuna inandığımız genel prensipler vurgulanmış, özellikle kemoterapi rejimleri konusunda kesin yargılarda bulunmaktan kaçınılmıştır.

RİSK SINIFLAMASI

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) heterojen bir hastalık grubudur. Bu nedenle tüm hastalarda kullanılabilecek ortak bir tedavi yaklaşımı söz konusu değildir. Uygun tedavinin belirlenmesi tanı anında hastanın risk grubunun doğru şekilde saptanması ile mümkündür.



Erişkin ALL olgularında kullanılması önerilen risk sınıflaması Tablo I de belirtilmiştir. Son zamanlarda elde edilen veriler çocuk ALL olgularında olduğu gibi erişkin hasta grubunda da minimal kalıntı hastalık (MKH) izleminin yaşamsal önemi olduğunu göstermektedir. İndüksiyon tedavisi tamamlandıktan sonra MKH düzeyinin $\geq \% 0,1$ olması bilinen en kötü prognostik belirteçlerden biridir (1).

TABLO 3. Erişkin ALL: Risk sınıflaması

Özellik	Standard	Yüksek risk
Yaş Sitogenetik	< 35	≥ 35 Ph/BCR-ABL + t(4;11)/ALL1-AF4 t(1;19)/E2A-PBX 11q23+
Akyuvar sayısı (/mm ³)	$\leq 30.000/\mu\text{L}$ (B kökenli) $\leq 100.000/\mu\text{L}$ (T kökenli)	$> 30.000/\mu\text{L}$ (B kökenli) $> 100.000/\mu\text{L}$ (T kökenli)
İmmunfenotip	Timik T-ALL	Pro B-ALL Erken T-ALL Olgun T-ALL
Tam yanıt zamanı	≤ 4 hafta	> 4 hafta
İndüksiyon sonrası MKH	< % 0.01	$\geq \% 0.01$

İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

Erişkin olgularda uygulanan tedavi protokolleri çocuk ALL hastalarında uygulanan ve etkinliği yüksek tedavi rejimlerinden esinlenerek hazırlanmıştır. Ancak çocuk ALL hastalarında günümüzde % 80 düzeylerini aşan şifa (kür) şansına karşın, erişkin olgularda uzun süreli sağkalım % 30–40 arasında değişmektedir (2). ALL tedavisinde farklı çalışma grupları değişik tedavi protokolleri uygulamaktadır. Erişkin hastalarda tedavi başarısı halen istenilen düzeyde değildir.



ÖNERİ

Tedavide kullanılan farklı indüksiyon rejimlerini birbirleri ile karşılaştıran ileriye dönük/geriye dönük herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle panel tedavi protokolü olarak, tedavide uygulama kolaylığı, merkezin deneyimi, ilaçlara ulaşım, yan etki profili gibi faktörler göz önüne alınarak Tablo II 'de belirtilen protokollerden birinin seçilebileceğini önermektedir.

Rituksimab

Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan konvansiyonel kemoterapi ilaçlarına kıyasla sistemik yan etkileri görece az olan hedefe yönelik moleküllerin kullanımı giderek artmaktadır. İmatinib, nilotinib ve dasatinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri kronik miyeloid lösemi tedavisinde köklü değişikliklere yol açmıştır. Son zamanlarda elde edilen veriler lösemi hücrelerinin yüzeyinde CD20 anlatımının olduğu Ph negatif öncü B-ALL ve Burkitt-lösemi/lenfoma olgularında da rituksimab kullanımının faydalı olabileceğini göstermektedir.

Erişkin Burkitt-lösemi/lenfoma olgularında uygulanmakta olan kısa süreli, doz-yoğun ve idame içermeyen protokoller ile diğer ALL alt tiplerine göre daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Olgun B-ALL hastalarında 55 yaş altında % 79 olan 3 yıllık sağkalım ileri yaş grubunda % 39'a düşmektedir. Hyper-CVAD ve CALGB 9521, GMALL B-ALL/NHL 2002 ve CODOX-M/IVAC sık kullanılan protokoller olup bu protokollere eklenen rituksimab ile sağkalım oranlarının arttığı gösterilmiştir (15-27).

Ülkemizde rituksimab'ın B-ALL olgularında kullanım endikasyonu yoktur. Ancak rituksimab endikasyon dışı ilaç kullanım onayı alınarak kullanılabilir.

ÖNERİ

Ph negatif CD20 pozitif öncü B-ALL ve olgun B-ALL olgularında kemoterapiye rituksimab eklenmesi yararlı olabilir.



TABLO 4. Erişkin ALL: Bazı geniş ölçekli çalışmaların sonuçları

Grup	Yıl	n	Yaş (medyan/aralık)	TR	Sağkalım (Yıl)	Kaynak
CALGB-9111	1998	198	35 (16-83)	% 85	% 41 (3)	3
LALA-87	2000	572	33 (15-60)	% 76	% 27 (10)	4
GMA11 05/93	2001	1163	35 (15-65)	% 83	% 35 (5)	5
GIMEMA 0288	2002	767	28 (12-60)	% 82	% 27 (9)	6
JALSG-ALL 93	2002	263	31 (15-59)	% 78	% 30 (6)	7
UCLA	2002	84	27 (16-59)	% 93	% 47 (5)	8
LALA 94	2004	922	33 (15-55)	% 84	% 36 (5)	9
MDACC	2004	288	40 (15-92)	% 92	% 38 (5)	10
MRC XII/ECOG 2993	2005	1521	(15-59)	% 91	% 38 (5)	11
GIMEMA 0496	2005	450	(16-60)	% 80	% 33 (5)	12
GMA11 07/03	2007	713	34 (15-55)	% 89	% 54 (5)	13



Kök Hücre Nakli

Erişkin ALL hastalarının tedavisinde karşılaşılan temel sorun tam remisyon sağlanamaması değil, elde edilen remisyonların genellikle kalıcı olmamasıdır. Nüks ALL olgularında kemoterapi ile uzun süreli sağkalım sağlamak çok güçtür. Allogeneik kök hücre nakli (AKHN) uygun vericisi olan ve performansı nakil için elverişli olan nüks/dirençli hastalarda yapılmalıdır. Bunun yanı sıra nüks riskinin fazla olduğu yüksek riskli ALL olgularında AKHN birinci tam remisyon (TR1) sağlandıktan hemen sonra konsolidasyon (pekiştirme) amacı ile uygulanmalıdır. Transplantasyonla ilişkili mortalite ve akut/kronik graft versus host hastalığı (GvHH) AKHN sürecinin en önemli komplikasyonlarıdır. Bu nedenle standart risk grubunda AKHN kararı vermeden önce hastanın risk faktörleri temelinde bireysel olarak değerlendirilmesi ve kar-zarar analizinin yapılması şarttır (28-56).

ÖNERİ

AKHN için performansı uygun olan tüm hastalarda ve olası akraba vericilerinde tanı anında HLA doku grubu belirlenmelidir. Tüm yüksek riskli ALL olgularında TR1 de HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı vericiden AKHN önerilir. Standard risk ALL olgularında TR1 sağlanması ve tam uyumlu kardeş verici olması halinde AKHN seçeneği hasta ile birlikte değerlendirilmelidir. Standard risk ALL hastalarında indüksiyon tedavisi sonrası bir dönemde minimal kalıntı hastalık saptanabilen olgularda AKHN yapılabilir. TR2 sonrası kardeş veya akraba dışı HLA uyumlu vericiden AKHN yapılması önerilir. AKHN planlanan olgularda Tüm Vücut Işınlaması (TBI) temelli hazırlama rejimi tercih edilmelidir.

Ph+ Akut Lenfoblastik Lösemi

Bilinen en kötü prognostik özelliklerden biri olan Ph kromozomu sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Çocuk ALL grubunda % 3, erişkin ALL grubunda ise % 25 olguda Ph kromozomu pozitif saptanmaktadır.



TABLO 5. Erişkin ALL: Bazı geniş ölçekli çalışmaların sonuçları

Allogeneik Kök Hücre Nakli Endikasyonları: EMBT		2009 Sırasında Kök Hücre Nakli Sonuçları		
Hastalık durumu	HLA uyumlu akrabadan AKHN	Akraba dışı vericiden allo KHN		Oto-KHN
		Tam uyumlu	> 1 uyumsuz	
1. TR (standart/orta ^a)	G/II	Önerilmez/II	Önerilmez/III	G/III
1. TR (yüksek risk ^a)	S/II	S/II	KS/II	G/II
2. TR	S/II	S/II	KS/II	Önerilmez/II
Nüks veya dirençli	KS/II	G/II	G/II	Önerilmez/III

S: standart, KS: klinik seçenek; risk ve faydaları dikkatli değerlendirildikten sonra yapılabilir, G: gelişmeye yönelik; ileri çalışmalar gereklidir, a: Tamı anındaki lökosit sayısı, sitogenetik ve moleküler belirteçler ve remisyona girme zamanı göz önüne alınır.



Hedefe yönelik tedavi olanağı sunan tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) devreye girmeden önce konvansiyonel kemoterapi ile Ph+ ALL olgularında medyan tam yanıt süresi 5-16 ay, uzun süreli sağkalım oranları ise % 10'un altında seyretmekteydi AKHN ile kemoterapi karşılaştırıldığında Ph+ ALL'de hastalısız ve olaysız sağkalım daha yüksektir. TR1'da AKHN uygulanması daha geç AKHN seçeneğine göre daha üstündür. İndüksiyon tedavisinde kemoterapi ile birlikte imatinib verilen ve sonrasında AKHN uygulanan Ph+ ALL olgularda sağkalım tarihsel kontrol grubuna göre daha uzundur. İmatinib AKHN uygulanmayan olgularda da genel sağkalımı arttırmaktadır. AKHN uygulanmayan hastalar değerlendirildiğinde kemoterapiye imatinib eklenmesinin sağkalım oranını arttırdığı, ancak TR1'da AKHN uygulanan olgularda kemoterapiye imatinib eklenmesinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır.

Son zamanlarda elde edilen veriler eşliğinde Ph+ ALL olgularında indüksiyon tedavisine TKI eklenmesi ve TR1'da AKHN uygulanması standard bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. TKI inhibitörleri arasında en fazla deneyim imatinib ile elde edilmiştir. Ancak imatinibin dozu, kullanım süresi ve birlikte uygulanan kemoterapi protokolü çalışma grupları arasında farklılık göstermektedir (Tablo VII) (57).

HLA uyumlu vericisi olmayan veya AKHN için performansı uygun olmayan Ph+ ALL hastalarında TR1 sonrası uygulanacak idame tedavisi belirsizdir. TR1 sonrası tek başına imatinib veya agresif idame tedavisi (aylık vinkristin/prednizon ve HyperCVAD ile iki intensifikasyon bloğu) verilebilir.

İmatinibe kıyasla tirozin kinaz inhibisyonu 300 kat fazla olan ve ikinci kuşak TKI grubunda yer alan dasatinib Ph+ ALL hastalarında faz II çalışmalar kapsamında tek başına ve kombinasyon kemoterapileri ile birlikte kullanılmıştır. Hyper-CVAD protokolünde her siklusun ilk 14 günü 100 mg/gün dozunda uygulanan dasatinib ile 28 hasta Ph+ ALL hastasında 10 aylık % 75 sağkalım elde edilmiştir. İndüksiyonda kemoterapi ile eşzamanlı 140 mg/gün, indüksiyon sonrası kemoterapi ile değişe değişe 100 mg/gün



TABLO 6. Ph+ ALL: Kemoterapi ile birlikte imatinib kullanımı (57)

Protokol	n	Doz (mg)	Uygulama	TR (%)	Sağkalım (% /yıl)
Modifiye Linker	20	600 (İND) 400 (K-i)	Eşzamanlı	95	% 59/2
JALSG ALL202	80	600	Eşzamanlı/ardışık	96	% 76/1
GMALL 06/99; 07/03 AKHN	92	400/600	Ardışık Eşzamanlı	95	% 36/2 % 43/2
GRAAPH 2003	45	600	Eşzamanlı	96	% 65/1.5
HyperCVAD AKHN (% 33)	45	600	D 1-14 (her siklus)	93	AKHN + % 66/3 AKHN - % 49/3
Vcr-Dex/HyperCVAD AKHN (n:41)	83	800	D 1-28/D 1-14	100/95	% 62/2
GRAALL AFR09	30	600	Eşzamanlı/ardışık	72	% 58/1
GRAALL ARF07 (pilot)	31	600	Eşzamanlı	90	% 66/1
IM (İND)/GMALL (yaşlı)	55	600	eşzamanlı	96/50	% 42/2



dozunda dasatinibin kullanıldığı çalışmalarda % 4.5 indüksiyon mortalitesi ile % 95 varan tam yanıt oranları bildirilmiştir. Steroid ile ön faz tedavi sonrası tek başına 12 hafta süreyle 140 mg/gün dasatinib uygulanan, medyan yaşı 54 olan 48 hastada % 0 indüksiyon mortalitesi ile % 100 tam yanıt ve % 81 oranında 10 aylık sağkalım elde edilmiştir. Özellikle yaşlı olgularda dasatinib ile edilen bu sonuçlar ileri için ümit vericidir. İmatinibin beyin omurilik sıvısına geçişi çok düşüktür. Dasatinibin merkezi sinir sistemine (MSS) geçişi yüksek olduğundan Ph+ ALL olgularının MSS profilaksisinde imatinibe kıyasla avantaj sağlayabilir.

Ph+ ALL olgularında minimal kalıntılı hastalık (MKH) izleminin önemi büyüktür. AKHN sonrası dönemde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile MKH (+) olgularda MKH (-) olgulara kıyasla nüks riski 5,7 kat artmaktadır. Nüks ALL hastalarında donör lenfosit infüzyonunun (DLI) etkinliği yetersiz olduğundan MKH saptanan Ph+ ALL'de DLI yerine preemptif imatinib tercih edilebilir. AKHN sonrası PCR ile MKH saptanan olgularda imatinib ile ilk 3 ay içinde moleküler yanıt sağlananlarda nüks olasılığı azalırken, hastalısız sağkalım oranları artmaktadır. Ph+ ALL olgularında ileriye dönük MKH izlemi nüks riski yüksek hastaların belirlenebilmesi açısından önem taşımaktadır. Ancak MKH izleminin zamanlaması, bcr-abl hedefi, izlem için kullanılacak yöntem ve standardizasyon sorunlarının çözülmesi gerekmektedir.

Ph+ ALL sıklığı ileri yaş grubunda artmasına karşın yaşlı hastalar eşlik eden hastalıklar ve düşük performans nedeniyle kemoterapiyi tolere etmekte zorlanmaktadır. İtalyan GIMEMA grubu Ph+ yaşlı ALL olgularında 800 mg/gün imatinib ve prednizondan oluşan indüksiyon sonrası imatinib idamesi ile % 100 tam yanıt ve 20 ay medyan sağkalım sağlamıştır. Alman GMALL grubu ise tek başına 600 mg/gün uygulanan imatinib tedavisi ile imatinibe kemoterapi ve konsolidasyon eklenen ileriye dönük randomize çalışmalarında gruplar arasında 2 yıllık sağkalım oranının (% 42) farksız olduğunu saptamıştır. Bu veriler yaşlı olgularda yan etki profile düşük ve kolay tolere edilen TKI steroid kombinasyonu uygulamasının akılcı olabileceğini düşündürmektedir (57–72).



Ülkemizde dasatinib Ph(+) ALL olgularının birinci basamak tedavisinde endike değildir. Dasatinib Ph(+) ALL olgularında birinci basamakta kullanılmak istendiğinde endikasyon dışı ilaç kullanım onayı alınmalıdır.

ÖNERİ

Performansı uygun olan ve HLA uyumlu vericisi olan tüm Ph+ALL hastaları TR1'da AKHN adaydır. Kombinasyon tedavisi ile eşzamanlı olarak tirozin kinaz inhibitörleri (TKI-imatinib veya dasatinib) uygulanmalıdır. Posttransplant dönemde RT-PCR ile MKH izlemi yapılmalıdır. Posttransplant dönemde TKI devamlı kullanılmalıdır. TKI seçimi tanı anında tirozin kinaz mutasyon sonucuna göre belirlenebilir. İleri yaş ve kötü performans nedeniyle kemoterapi veya AKHN uygulanamayacak hastalara TKI ile birlikte steroid tedavisi verilebilir. İmatinib'in merkezi sinir sistemine geçişi düşük olduğundan MSS tutulumu olan olgularda imatinib yerine dasatinib seçilebilir.

Genç Erişkin/Ergen Olgularda Tedavi

Yaş ALL hastalarında prognozu belirleyen en önemli bağımsız faktörlerden biridir. Hastalısız sağkalım ve şifa oranları artan yaş ile birlikte azalmaktadır. Son yıllarda geliştirilen tedavi protokolleri ile çocuk ALL olgularında yakın gelecekte % 90 düzeyinde şifa sağlanması beklenirken, erişkin hastalarda kür oranları % 35 düzeylerinde seyretmektedir. Erişkin yaş grubunda tedavi başarısının düşük olmasının nedenleri çeşitlidir. İlerleyen yaş ile birlikte hastalığın biyolojisinin değiştiği, kötü sitogenetik özelliklerin (Ph+, t(4;11)/ALL1-AF4, t(1;19)/E2A-PBX ve 11q23+) sıklığı artarken, iyi prognoz ile ilişkili genetik değişikliklerin (TEL-AML1, hiperdiploidi) sıklığının azaldığı dikkati çekmektedir. Öte yandan ilerleyen yaş ile birlikte eşlik eden sistemik hastalıklar ve kemoterapiye bağlı toksisite riski artmaktadır. Bu nedenle erişkin ALL olgularında kemoterapi protokolü çoğunlukla



planlanan zaman ve yoğunlukta uygulanamamaktadır. Pediatrik ALL protokollerinde tedavi başarısını arttıran temel etken doz yoğunluğudur. Özellikle asparaginaz, vinkristin, metotreksat ve steroidler erişkin ALL protokollerine kıyasla daha yüksek dozlarda uygulanmaktadır .

Son yıllarda genç erişkin/ergen ALL olgularında uygulanan tedavi rejiminin sonuçlar üzerine bağımsız bir etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. Çeşitli geriye dönük çalışmalarda 15-20 yaş grubunda yer alan ALL hastalarında erişkin ve pediatrik protokoller ile elde edilen tam yanıt oranlarının benzer olmasına karşın, hastalıksız sağkalımın pediatrik protokoller ile belirgin olarak arttığı saptanmıştır (Tablo VIII). Genç erişkin/ergen yaş grubunun sınırları konusunda görüş birliği olmamasına karşın 15-20 yaş aralığı bu özel hasta grubunu tanımlamak için uygun gözükmemektedir. Söz konusu çalışmalardan elde edilen veriler tek kollu ileriye dönük çalışmaların sonuçları ile de doğrulanmıştır. Dana-Farber Kanseri Enstitüsü (DFCI) grubu DFCI 91-01 ve 95-01 protokolleri kapsamında tedavi edilen 15-18 yaş grubunda 51 ALL olgusunda % 78 oranında hastalıksız sağkalım (HSK) elde etmiştir. Aynı grup yakın zamanda pediatrik temelli kemoterapi protokollerinin daha ileri yaş grubunda da uygulanabileceğini göstermiştir. 18-50 yaş 74 ALL olgusunda % 72.5 oranında iki yıllık HSK sağlanmıştır. Kanadalı araştırmacılar DFCI protokollerini değiştirerek 17-71 yaş grubunda 68 hastada % 65 sağkalım başarısına ulaşmıştır. Benzer şekilde GRAALL-2003 protokolü ile 15-45 yaş aralığında 172 hastada % 95 tam yanıt ve % 58 HSK; PETHEMA ALL-96 çalışmasında ise 15-30 yaş grubunda 81 ALL olgusunda % 60 oranında HSK bildirilmiştir.

Mevcut veriler 15-20 yaş grubu ALL olgularında pediatrik kemoterapi şemalarının uygulanması gerektiğine işaret etmektedir. Gerekli uyarlamalar yapıldıktan sonra pediatrik kemoterapi protokollerinin daha ileri yaş ALL hastalarına da başarı ile uygulanması mümkün olabilir. Ancak genç erişkin/ergen grubu dışında kalan ileri yaş ALL hastalarında pediatrik protokoller ile ilgili veri henüz yetersizdir (74-89).

TABLO 7. Genç erişkin/ergen ALL olgularında erişkin ve pediatrik protokolleri karşılaştıran geneye dönük çalışmaları

ÇALIŞMA	YAŞ	SAYI	TY (%)	OSK (%)	KAYNAK
CCG (P)	16-20	197	90	63 (7 yıl)	77
CALGB (E)	16-20	124	90	34 (7 yıl)	
FRALLE93 (P)	15-20	77	94	67 (5 yıl)	78
LALA94 (E)	15-20	100	83	41 (5 yıl)	
DCOG (P)	15-18	47	98	69 (5 yıl)	79
HOVON (E)	15-18	44	91	34 (5 yıl)	
ALL97 (P)	15-17	61	98	65 (5 yıl)	80
UKALLXII (E)	15-17	67	94	49 (5 yıl)	
NOPHO-92(P)	15-20	36	99	74 (5 yıl)	81
ADULT(A)	15-20	23	90	39 (5 yıl)	
LALIN (P)	15-25	20	90	70 (70 ay)#	82
LALA (A)	15-25	20	80	40 (70 ay)#	
NOPHO (P)	10-25	128	96	67 (5 yıl)#	83
ALL (A)	10-25	97	97	60 (5 yıl)#	
AIEOP (P)	14-18	150	94	80* (2 yıl)	84
GIMEMA (E)	14-18	95	89	71* (2 yıl)	

- *genel sağkalım; # p: anlamsız



ÖNERİ

Ergen ve genç erişkin ALL olguları doz-yoğun pediatrik ALL protokolleri ile tedavi edilmelidir.

MİNİMAL KALINTILI HASTALIK

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalar çocuk ALL olgularında prognostik önemi tartışmasız olan minimal kalıntılı hastalık (MKH) kavramının erişkin ALL hastalarının tedavisinde de bağımsız bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. MKH saptanmasında akış sitometrisi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli iki yaklaşım kullanılmaktadır. Akış sitometrisi tanı anında lösemik hücrelerin ifade ettiği lösemi ilişkili immunfenotipin (LAIP) belirlenmesine bağlıdır. Hastaların % 95'inde tanı anında yeterli duyarlılığa sahip (% 0.01) LAIP belirlenebilir. Akış sitometrisi yöntemi ile MKH belirlenmesinin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Kemoterapi ve koloni uyarıcı faktörlerin (CSF) etkisi ile normal kemik iliği hücrelerinin immunfenotipi değişebilir. 1/10000 duyarlılık için en az 100000 hücre analiz edilmelidir ve kullanılan belirteçler lösemi hücresinde stabil olmalıdır. Bu nedenle akış sitometrisi ile MKH izlemi için uygulayıcının sadece immunfenotipleme konusunda bilgili olması yeterli değildir. Uygulayıcı aynı zamanda MKH tayini için özgül deneyime sahip olmalıdır.

PCR ile MKH tespiti lösemi için özgül füzyon transkriptleri ile immunglobulin ve T hücre reseptör genlerinde oluşan yeniden düzenlenmelerin belirlenmesine dayanır. Özgül füzyon transkriptleri tedaviye ve klonal seleksiyona bağlı değişikliklerden bağımsızdır. Hücre başına düşen transkript miktarı hastadan hastaya değişir, kemoterapiden etkilenir. Bu nedenle lösemik hücre yüzdesini saptamak güçtür. Ig ve TCR gen düzenlenmelerinde hücre



başına bir kopya saptanır. Genlerde ikincil yeniden düzenlenmeler sonucu yeni lösemi klonları oluşabilir. Tanı anında arka planda olan minör klon nüks sırasında baskın olabilir. Bu nedenle en az iki gen düzenlenmesi hedeflenmeli ve bu amaçla allel özgül oligonükleotidler oluşturulmalıdır. Hastaların % 30'unda yeterli duyarlılığa sahip çoklu hedef saptanamaz. B-ALL olgularında MKH saptanması için kemik iliği çevre kanına göre daha özgüldür. Ancak T-ALL olgularında MKH izlemi çevre kanında aynı duyarlılık ile yapılabilir.

PCR yöntemi kullanılarak 196 standard risk ALL olgusunun analiz edildiği bir çalışmada üç farklı risk grubu tanımlanmıştır. 11 ve 24. günlerde MKH oranı $< \% 0.01$ saptanan olgular düşük riskli, tedavinin 16. haftasına kadar MKH oranı $\geq \% 0.01$ seyredenler ise yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Geri kalan tüm hastalar ise orta risk grubuna dâhil edilmiştir. Düşük, orta ve yüksek risk grubunda yer alan hastalar için 3 yıllık nüks oranları sırası ile % 0, % 47 ve % 94 olarak izlenmiştir. GMALL grubu konsolidasyon sonrası MKH negatif 105 ALL olgusunu ileriye dönük olarak değerlendirdiklerinde takip sürecinde MKH pozitifleşen 28 hastanın 17'sinde (% 60), MKH negatif devam eden 77 hastanın 5'inde (% 6) nüks gözlemlenmiştir. Ph(-) 116 ALL hastasında akış sitometrisi ile MKH izlemi yapıldığında standard ve yüksek risk olgularda induksiyon tedavisi sonrası $\geq \% 0.01$ düzeyinde MKH pozitifliğinin nüks için bağımsız bir belirleyici olduğu görülmüştür. Konsolidasyon sonrası 112 ALL hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 5 yıllık hastalıksız sağkalım beklentisinin MKH negatif olgularda % 72 iken MKH pozitif hastalarda % 14 olduğu ve MKH pozitifliğinin nüks için en önemli risk belirtici olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde imatinib kullanan veya HKHN uygulanan Ph(+) ALL olgularında da MKH izleminin tedavi sonuçlarını öngörme konusunda belirleyici olduğu gösterilmiştir (90-96).

ÖNERİ

Deneyimi ve laboratuvar koşulları uygun olan merkezlerde uygulanan kemoterapi protokolünün önerileri doğrultusunda MKH izlemi yapılmalıdır.



YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Mattison RJ, Larson RA. Role of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2009; 21(6): 601-8.
2. GLarson S, Stock W. Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 400-7.
3. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998; 92: 1556-64.
4. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14: 1353-66.
5. Gökbüget N, Arnold R, Buechner T, et al. Intensification of induction and consolidation improves only subgroups of ALL: analysis of 1200 patients in GMALL study 05/93 [abstract]. *Blood* 2001; 98: 802a.
6. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863-71.
7. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: The JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002; 16: 1259-66.
8. Linker C, Damon L, Ries C, et al. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2464-71.
9. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia : analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075-86.
10. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 101: 2788-801.
11. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*



- 2005; 106: 3760-7.
12. Mancini M. An integrated molecular-cytogenetic classification is highly predictive of outcome in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of 395 cases enrolled in the GIMEMA 0496 trial [abstract]. Blood 2001; 98: 3492a.
 13. Gökbuğut N, Arnold R, Böhme A, et al. Improved outcome in high risk and very high risk ALL by risk adapted SCT and in standard risk ALL by intensive chemotherapy in 713 adult ALL patients treated according to the prospective GMALL study 07/2003 [abstract]. Blood 2007; 110:12a.
 14. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1999; 17: 2461-70.
 15. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. Cancer 2004; 100: 1438-48.
 16. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006; 106: 1569-80.
 17. Magrath IT, Janus C, Edwards BK, et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. Blood 1984; 63: 1102-11.
 18. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). Blood 2008; 112: 2248-60.
 19. Lacasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified Magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. Leuk Lymphoma 2004; 45: 761-7.
 20. Kelly JL, Toothaker SR, Ciminello L, et al. Outcomes of patients with Burkitt lymphoma older than age 40 treated with intensive chemotherapeutic regimens. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9(4): 307-10.
 21. Thomas DA, Kantarjian H, Faderl S, et al. Outcome of frontline therapy with the modified hyper-CVAD regimen with or without rituximab for the nova acute lymphoblastic leukemia (ALL) and



- lymphoma (LL) [abstract]. *Blood* 2008; 112: 674a.
22. Hoelzer D. Recent results in the treatment of Burkitt lymphomas [abstract]. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 4): iv83.
 23. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer* 2008; 113: 117-25.
 24. Rytting M, Thomas D, Franklin A, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with adapted augmented Berlin-Frankfurt-Munster (ABFM) therapy [abstract 3957]. *Blood* 2008; 112a.
 25. Gokbuget N, Hoelzer D. Rituximab in the treatment of adult ALL. *Ann Hematol* 2006; 85: 117-9.
 26. Hoelzer D, Huetmann A, Kauf F, et al. Immunochemotherapy with rituximab in adult CD20 B-precursor ALL improves molecular CR rate and outcome in standard risk (SR) as well as in high risk (HR) patients with SCT. [abstract 481]. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 2).
 27. Forman SJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 1011-31.
 28. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 2657-63.
 29. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111: 1827-33.
 30. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a retrospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood* 2009; 113: 1375-82.
 31. Hoelzer D, Gökbuget N. Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Cohen HJ, eds. *Hematology, Basic Principles and Practice*. 4th ed. Elsevier Inc; 2005. p.1175-94.



32. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL 12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109: 944-50.
33. Kolb HJ, Simoes B, Schmid C. Stem cell transplants for patients with relapsed/refractory leukaemia. *Curr Opin Hematol* 2009;16(6):444-52.
34. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2816-2825.
35. Doney K, Hagglund H, Leisenring W, et al. Predictive factors for outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 472-481.
36. Terwey TH, Massenkeil G, Tamm I, et al. Allogeneic SCT in refractory or relapsed adult ALL is effective without prior reinduction chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42: 791-8.
37. Bishop MR, Logan BR, Gandham S, et al. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 635-642.
38. Marks DI, Perez WS, He W, et al. Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Blood* 2008;112:426-434.
39. Dahlke J, Kroger N, Zabelina T, et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37: 155-163.
40. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2816-2825.
41. Patel B, Kirkland K, Szydlo R, et al. Favourable outcomes with alemtuzumab-conditioned unrelated donor stem cell transplantation in adults with high-risk Philadelphia chromosome-



- negative acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Haematologica* 2009; 94: 1399-1406.
42. Valcarcel D, Martino R, Sureda A, et al. Conventional versus reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2005; 74: 144-51.
 43. Arnold R, Massenkeil G, Bornhäuser M, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease. *Leukemia* 2002; 16: 2423-8.
 44. Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-Almaguer D, Cantu-Rodriguez OG, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia: results of a multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40(6): 535-9.
 45. Stein AS, Palmer JM, O'Donnell M, et al. Reduced-intensity conditioning followed by peripheral blood stem cell transplantation for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(11): 1407-14.
 46. Mohty M, Labopin M, Tabrizi R, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93: 303-6.
 47. Davies SM, Ramsay NKC, Klein JP, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18: 340-347.
 48. Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2010;51(1):50-60.
 49. Blume KG, Forman SJ, O'Donnell MR, et al. Total body irradiation and high-dose etoposide: a new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 1987; 69: 1015-20.
 50. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant*



- 2006; 12: 438-53.
51. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 1353-65.
 52. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia : analysis of LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075-86.
 53. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute lymphocytic leukemia. *Stem Cells* 2002;20(1):3-10.
 54. Bishop MR, Logan BR, Gandham S, et al: Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (7): 635-642.
 55. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(2):219-34.
 56. Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:371-81.
 57. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
 58. Pui CH, Relling MV ang Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48.
 59. Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas DA, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia-current concepts and future perspectives. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6(2): 142-60.
 60. Laport GG, Alvarnas JC, Palmer JM, et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood* 2008;112:903-9.



61. Lee S, Kim YJ, Min CK, et al. The effect of first-line imatinib therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105:3449-57.
62. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 460-66.
63. Potenza A, Luppi M, Riva G, et al. Efficacy of imatinib mesylate as maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Haematologica* 2005; 90: 1275-77.
64. Thomas DA, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Outcome after frontline therapy with the Hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen for adults with de novo or minimally treated Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). [abstract]. *Blood* 2008; 112: 2931.
65. Ravandi F, Thomas DA, Kantarjian HM, et al. Phase II study of combination of hyper-CVAD with dasatinib in frontline therapy of patients with Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia [abstract]. *Blood* 2008; 112: 2921.
66. Rousselot P, Cayuela JM, Rechner C, et al. Dasatinib (Sprycel®) and chemotherapy for first-line treatment in elderly with de novo Philadelphia positive ALL: results of the first 22 patients included in the EWALL-Ph-01 trial (on behalf of the European Working Group on Adult ALL (EWALL)) [abstract]. *Blood* 2008; 112: 2920.
67. Foà R, Vitale A, Guarini A, et al. Line treatment of adult Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Final results of the GIMEMA LAL1205 study [abstract]. *Blood* 2008; 112: 305.
68. Radich J, Gehly G, Lee A, et al. Detection of bcr-abl transcripts in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after bone marrow transplantation. *Blood* 1997; 89(7): 2602-9.
69. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD⁺ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺LL). *Blood* 2005; 106(2): 458-63.
70. Yanada M, Sugiura I, Takeuchi J, et al. Japan Adult Leukemia Study Group. Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive



- acute lymphoblastic leukemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *Br J Haematol* 2008; 143: 503-10.
71. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007; 109: 3676-78.
72. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 2007; 109: 2068-76.
73. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166-78.
74. DeAngelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:123-30.
75. Schiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 2003; 21: 760-61.
76. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008; 112(5): 1646-74.
77. Boissel N, Auclerc M-F, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 774-80.
78. de Bont JM, van der Holt B, Dekker AW, et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004; 18(12): 2032-5.
79. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult(UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(6): 254-61.
80. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, et al. Swedish Adult Acute Lymphocytic Leukemia Group, Swedish Childhood Leukemia Group.



- Treatment outcome in young adults and children > 10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006; 107(7):1551-61.
81. Lopez-Hernandez MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvaro RM, et al. Adolescents with de novo acute lymphoblastic leukemia: efficacy and safety of a pediatric vs. adult treatment protocol. *Gac Med Mex* 2008; 144(6):485-9.
 82. Usvasalo A, Rätty R, Knuutila S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults in Finland. *Haematologica* 2008; 93(8): 1161-8.
 83. Testi AM, Valsecchi MG, Conter V, et al. Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult(GIMEMA) protocols [abstract]. *Blood* 2004; 104: 1954.
 84. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 813-9.
 85. DeAngelo DJ, Silverman LB, Couban S, et al. A multicenter phase II study using a dose intensified pediatric regimen in adults with untreated acute lymphoblastic leukemia [abstract]. *Blood* 2006; 108: 526.
 86. Storing JM, Brandwein J, Gupta V, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a modified DFCL pediatric regimen. The Princess Margaret experience [abstract]. *Blood* 2006; 108: 316.
 87. Huguet F, Raffoux E, Thomas X, et al. Pediatric inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL/2003 study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1): 911-8.
 88. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, et al. Comparison of the results of the treatment adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with pediatric-based protocol PETHEMA ALL-96. *J Clin Oncol* 2008; 26(11): 1843-9.
 89. Campana D. Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 1083-98.



90. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46: 100-106.
91. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107(3): 1116-23.
92. Raff T, Gokbuget N, Luschen S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007; 109(3): 910-5.
93. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD study. *Br J Haematol* 2008; 142(2): 227-37.
94. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of MRD in adult ALL. *Blood* 2009; 113: 4153-62.
95. Pane F, Cimino G, Izzo B, et al. Significant reduction of the hybrid BCR/ABL transcripts after induction and consolidation therapy is a powerful predictor of treatment response in adult Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2005; 19(4): 628-35.

ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

ÇOCUK VE
ERGENLERDE
AKUT MİYELOİD
LÖSEMİDE
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

IV.
BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ÇOCUK VE ERGENLERDE AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE TANİ VE TEDAVİ KILAVUZU

GİRİŞ

Çocuk ve ergenlerde akut miyeloid lösemi (AML) lösemilerin % 15-20'sini oluşturur. İnsidansı her yıl milyonda 5-7'dir. İlk iki yaş insidansın en yüksek olduğu yaştır (milyonda 11). Dokuz yaşına kadar insidans çok azalır, adolesan dönemde yeniden artış gösterir (milyonda 9) ve daha sonra bu sıklıkta görülmeye devam eder. Kız ve erkeklerde eşit oranlarda izlenir.

Çocukların çoğunda AML gelişimini açıklayabilecek bir risk faktörü yoktur. Ancak bazı olgularda kalıtsal ve kazanılmış yatkinlaştırıcı risk faktörleri saptanabilir.

Bloom, Li-Fraumeni, Klinefelter, Diamond-Blackfan, Shwachman-Diamond, Kostmann ve Noonan sendromları, Fanconi anemisi, nörofibromatozis tip 1, diskeratozis konjenita, AML'ye yatkinlığı olan ailesel trombosit bozukluğu (FDP/AML), konjenital amegakaryositik trombositopeni, ataksi telanjiektazi AML'ye yatkinlık yaratan hastalıklardandır. En sık yatkinlık yaratan hastalık Down sendromudur.

Kazanılmış risk faktörleri arasında iyonize radyasyon, petrol ürünleri, benzen gibi organik maddeler, herbisid ve pestisidler, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri sayılabilir. Özellikle alkileyici ajan (siklofosamid,



nitrojen mustard, ifosfamid, melfalan, klorambusil), topoizomerez II inhibitörleri (etoposid) ve radyoterapi uygulanmış çocuklarda sekonder AML riski yüksektir.

PATOGENEZ

AML miyeloid, eritroid, megakaryositik ve monositik hücre dizi öncülerinin çoklu gen mutasyonları ve kromozomların yeniden düzenlenmelerinden kaynaklanabilen klonal dönüşümü sonucu gelişen heterojen bir lösemi grubudur. AML'de farklılaşmayı etkilemeyen ancak proliferasyonu ve/veya hücre sağkalımını artıran Sınıf I mutasyonlar (BCR/ABL, c-KIT, FLT3, ALM, onkogenik Ras, PTPN11, TEL/PDGFR) ve farklılaşmayı ve apoptozu bozan Sınıf II genetik mutasyon ve füzyonlar (AML/ETO ve PML/RAR α füzyonları, CEBPA, CBF, CBP/P300, TIF1 ve HOX mutasyonları, MLL rearanjmanları) saptanabilir.

FLT3 (Fms-benzeri tirozin kinaz) erken hematopoetik prekürsörlerde ifade edilen ve normal immün sistemin gelişmesi için gerekli olan bir tirozin kinaz reseptörüdür. AML'li çocukların % 15 kadarında FLT3 internal tandem duplikasyonu (ITD) vardır. FLT3 mutasyonu taşıyan ve CD34+ CD38- AML'si olan çocuklarda olgun özelliği gösteren CD34+ CD38+ olanlara göre prognoz çok daha kötü bulunmuştur (4 yılda % 11 ve % 100). Bu da bir mutasyonun olgunlaşmamış ve olgun öncü hücrede farklı etki yaratabileceğini göstermektedir.

KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

AML'de hastaların çoğunda kemik iliği ve ekstremiteler lösemik infiltrasyona bağlı bulgular ön plandadır. Ateş, solukluk, halsizlik, kanama, kemik ağrısı, kilo kaybı ve enfeksiyon bulguları vardır. Bulguların % 15 kadarında MSS tutulumu vardır. Ekstremiteler lösemik infiltrasyon lenfadenopati, hepatosplenomegali, deri, gingiva, orbita, epidural alan, miyeloid tümör (granülositik sarkom/



kloroma) şeklinde olabilir. Kloromalar özellikle FAB AML M2, M4 ve M5'de görülür. Testis tutulumu nadirdir.

Hiperlökositozlu ve lökostazlı olgularda tümoral beyin kitleleri gelişebilir. Konvülsiyonlar nadirdir. MSS tutulumunun tanısı beyin-omurilik sıvısının mikroskopik incelemesi ile yapılır. MSS tutulumu süt çocuklarında, FAB AML-M4 ve M5'li ve hiperlökositozlu olgularda siktir.

Anemi, lökopeni, trombositopeni siktir. Periferik kan yaymasında olguların çoğunda blastik hücreler görülebilir.

Özellikle APL'de yaygın damar içi pıhtılaşması gelişebilir.

AML-M4, M5 de renal tubuler disfonksiyonun sonucu olarak hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hipotalbuminemi olabilir. Hiperürisemi ve mediastinal kitle seyrek görülür.

BAŞLANGIÇTA TANI İÇİN YAPILACAKLAR

Hastanın klinik bulguları ve durumu ile ilişkilidir. Bazı incelemeler istisnai durumlarda, örneğin küçük çocuklar veya başlangıçta kanama tehlikesi olması nedeniyle yapılmayabilir. Sonuçların birleşimi löseminin tutulum yerlerini net olarak belirlemelidir, aynı zamanda verilecek tedavinin olası toksik etkilerinin saptanmasında önemli olacak tedavi öncesi organ fonksiyonlarını (örn. kalp, beyin ve böbrekler) da göstermelidir.

Anamnezde

- Önceden geçirilmiş hematolojik hastalıklar
- İmmün yetmezlikler
- Sendromlar sorgulanmalıdır.

Fizik Muayenede

- Kanama bulgusu (deri, mukoza, duruma göre gerekirse retina)



- Organ büyüklükleri (karaciğer, dalak, duruma göre böbrekler, testisler)
- Akciğer dinleme bulguları (enfeksiyon, bası?)
- Lenf düğümleri (lütfen cm olarak belirtiniz), deri infiltratları, diğer ekstramedüller bulgular
- Nörolojik durum (kraniyal sinir tutulumu)
- Kemik ve eklemler (kemik hassasiyeti, şişlikler, hareket kısıtlılıkları)
- Göz muayenesi bulgularına dikkat edilmelidir.

Laboratuvar İncelemeleri

- Tam kan sayımı, lökosit formülü
- Elektrolitler (Na, K, Ca, P)
- Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı
- Plazminojen, fibrinojen, D-dimer, FDP
- Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, bilirubin, ürik asit, LDH
- Enfeksiyon durumu (bakteriyoloji, mikoloji, viroloji)
- Kan grubu
- HLA-tiplendirmesi
- Endokrinolojik incelemeler

FT3, FT4, TSH, LH, FSH, E2 (kızlarda)

- Gerekirse idrarda beta-HCG (gebelik testi)
- Duruma göre üreme ile ilgili testler (puberte durumuna göre)

Cihazlarla Yapılan Tetkikler

- Ultrasonografi: Batın, mediasten, organomegali, böbrek-barsak-timus tutulumu, lenf düğümleri, testisler (kuşku halinde).
- Röntgen: İki yönlü toraks grafisi
- EKG, ekokardiyografi



- Gerekliyse EEG; bilgisayarlı kraniyal tomografi/kraniyal MRG: Serebral kanamanın ve lösemik infiltratın ayırt edilmesi
- BT/ MRG toraks ve batin: Organ tutulumu, yer kaplayıcı oluşum (kuşku halinde).

MSS Tutulumunun Tanımlanması

Lökosit sayısı $<50\,000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $>30\,000/\text{mm}^3$ ise yapılır.

- Hücre sayısının $>5/\mu\text{L}$ ve santrifüj preparatında ağırlıklı lösemi hücrelerinin olması. Bu tanımlama için BOS'ta kan olmamalıdır.
- Kan bulaşması kuşku olan durumda MSS pozitif sayılan durumlar: Hücre sayısının $>5/\mu\text{L}$ ve santrifüj preparatında ağırlıklı lösemi hücrelerinin olması ve santrifüj preparatında eritrosit/lökosit sayısı oranının $<100:1$ olması veya BOS'ta lösemi hücreleri oranının kandakinden fazla olması.
- MRG/BT'de beyinde veya meninkslerde yer kaplayan oluşum.
- Kraniyal sinir felci başka bir nedene bağlanamıyorsa MSS tutulumu olarak kabul edilir.
- Blastlarla retina infiltrasyonunun gösterilmesi (göz doktoru bulgusu)

AML'de Kesin Tanı

Kesin tanıda kemik iliği aspirasyonu önemlidir. Kemik iliği aspirasyonu ağır trombositopenide bile yapılabilir. Gerekirse kemik iliği biyopsisi uygulanabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre kemik iliğinde blastların sayısı % 20'nin üzerinde ise (çocuklarda bazı çalışma gruplarında >30) AML tanısı konur. AML alt tiplerinin belirlenmesinde morfolojik (FAB), sitokimyasal, sitogenetik, immunfenotipleme ve moleküler çalışmalar gereklidir.

TABLO 8. Akut lösemide sitokimyasal boyalar

	lenfoblast	miyeloblast	monoblast	eritroblast	megakaryoblast
Peroksidad	-	+	±	-	-
Sudan Black	-	+	±	-	-
PAS	+	-	-/granüler +	+++	-/granüler +
Asit Fosfataz	T ALL +	±	+	-	bölgesel +
Naftol AS-D esteraz	-	+	±	-	-
Alfa nafiil asetat	±	± floridile inhibe olmaz	+ floridile inhibe olur	-	bölgesel +
Alfa nafiil bütirat	-	-	+	-	-

TABLO 9. AML'de FAB sınıflamasına göre immünofenotipleme

	CD34	CD117	CD13	CD33	CD14	CD15	CD41	CD61	GPA
M0	+/-	+/-	+	+	-	+	-	-	-
M1-2	+	+/-	+	+	-	+	-	-	-
M3	+	+/-	+	+	-	+	-	-	-
M4	+	+/-	+	+	+	+	-	-	-
M5	-(+)	+/-	+	+	+	+	-	-	-
M6	+	+/-	+	+	-	+	-	-	+
M7	+/-	+/-	+	+	-	-	+	+	-



AML ve Miyeloid Neoplazilerin DSÖ 2008 Sınıflaması

- Tekrarlayan genetik bozuklukla olan AML t(8;21), t(15;17), inv(16), t(9;11), t(6;9), inv(3), megakaryoblastik t(1;22). Bu grupta kemik iliğinde blast sayısı <% 20 olabilir.
- Miyelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle olan AML
- Tedavi ile ilişkili miyeloid neoplaziler
- Sınıflandırılmayan grup (M0,M1,M2,M4,M5,M6,M7), akut bazofilik lösemi, miyelofibrozu akut panmiyeloz
- Miyeloid sarkom
- Down sendromu ile ilişkili miyeloid proliferasyonlar
- Blastik plazmasitoid dendritik hücre neoplazileri

TABLO 10. Akut lösemi paneli (Genişletilmiş)

FITC/PE

1. CD45/CD14	10. clgM
2. CD10/CD19	11. slgM/CD20
3. CD13/HLA DR	13. CD79
4. CD7/CD33	14. CD34/CD117
5. cMPO	15. CD61
6. TdT	16. Gly-A
7. CD65	17. CD 58
8. cCD3/cCD22	18. Sitoplazmik CD16
9. CD4/CD8	

Canlılık ölçen cCD16 dışında başka bir marker da olabilir.

MKH: En az 4 renkli FC ile çalışmak gerekir.

Sitogenetik ve Moleküler Bulgular

Tanı, prognoz ve tedavi seçimi açısından önemlidir. Örneğin t(8;21), inv(16), t(16;16), t(15;17) gibi klonal sitogenetik bulgular tedavi yanıtının iyi olacağının göstergeleridir. FLT3 mutasyonu, t(9;22), -5, del(5q), 3q ve monozomi 7 kötü prognozu işaret eder. Son yıllarda pediatrik AML olgularında % 15-20 oranında pozitif bulunabilen MLL



gen (11q23) yeniden düzenlenmelerinin de taranması gerekliliği vurgulanmaktadır.

TABLO 11. BFM standart risk grubu

Morfoloji	Sitogenetik	Moleküler genetik	Tedavi yanıtı ²
AML FAB M3	t(15;17)	PML/RAR α	bağımsız
Down s.'da AML	Trizomi 21 somatik/mozaik		bağımsız
AML FAB M1/M2 $\pm$ Auer1	t(8;21) ³	AML/ETO1	15. günde blast <% 5
AML FAB M1/M2 Auer1			15. günde blast <% 5
AML FAB M4Eo1	inv(16)	CBFb/MYH11	15. günde blast <% 5

¹ FLT3-ITD varsa yüksek risk grubuna geçirilir.

² Elde veri yoksa morfoloji ve genetiğe göre gruplama yapılır.

³ t(8;21)'de standart risk olsa bile son yıllarda 5 blok kemoterapi önerilmektedir.

Her AML olgusu bu sitogenetik ve moleküler bulgular açısından mutlaka incelenmelidir. Pozitiflikleri tedavi seçimi ve minimal kalıntılı hastalık (MRD) izlemi açısından önemlidir.

BFM Yüksek Risk Grubu

Diğer tümü: AML FAB M0, AML FAB M1/2 (Auer cisimciği olmayan), AML FAB M4, AML FAB M5, AML FAB M6, AML FAB M7

AML-MRC protokolünde iyi karyotipik özellikler ve 28. gün kemik iliği yanıtına göre olgular iyi, standart ve kötü risk olarak ayrılıyor.

TEDAVİ İLKELERİ

Yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri ile tam remisyon % 80-90 oranında sağlanabilmekte ve olguların % 60'ında genel sağkalım elde edilebilmektedir.



AML'de temel ilaçlar antrasiklin, sitarabin, etoposid ve tioguanindir.

Allogeneik kök hücre nakli uygulamaları da yüksek riskli olgularda başarı oranlarının yükselmesine neden olmaktadır.

Halen hastaların % 40'ı doğrudan altta yatan hastalığa bağlı nüks veya tedaviye yanıtıslık nedeniyle öldüklerinden özellikle yüksek risk grubundaki hastalar için yeniden tedavi yoğunlaştırması ve aynı zamanda destek tedavi önlemlerinin iyileştirilmesi gündemdedir.

Büyük lösemik hücre kitlesi olan hastalara (başlangıçtaki lökosit sayısı 50.000/ μ L'nin üzerinde ise veya belirgin organomegali varsa) yavaş ve ılımlı sitoreduksiyon için 6-tioguanin (40 mg/m²/gün po) ve sitarabin (40 mg/m²/gün s.k. veya i.v.) bir sitoreduktif ön tedavi olarak verilebilir. Ek olarak hidroksiüre de verilebilir. Üç günden sonra blast reduksiyonu olmadıysa hemen indüksiyon tedavisine başlanmalıdır. Toplamda ön fazın süresi 7 günü geçmemelidir.

Hiperlökositozda (> 100.000/ μ L) rasburikaz (Fasturtec) verilmeli, hidrasyon sağlanmalıdır. Klinik bulgulara göre kan değişimi veya lökoferez yapılmalıdır. Hb değeri 8g/dl'den daha yüksek bir düzeye getirilmemelidir. Bu durumda başlangıçta tanısallomber ponksiyon yapılmamalıdır. Ağır enfeksiyonu ve kardiyak fonksiyonları bozulmuş hastalara da aynı şekilde ön faz verilebilir. AIE veya ADE indüksiyonuna ancak genel durum düzeldikten sonra başlanmalıdır.

İndüksiyon tedavisinde blok aralarının protokollere uygun olmasının ya da kemik iliğinin aplaziden çıkmasını beklemeden yeni bloğun verilmesinin (tedavi intensifikasyonu) tedavi başarısında önemli olduğu gösterilmiş; iki bloğun 10-14 gün aralarla verilmesinin önemli olduğu bildirilmiştir.

Olası ilaç direncini kırmak amacı ile indüksiyon tedavisine siklosporin A eklenmesinin bir yararı saptanmamıştır.

Son yıllarda indüksiyon kemoterapisine yeni ajanlar (AML-M5'de 2-kloro 2-deoksiadenozin gibi) eklenmesi ile tam remisyon oranlarında artış amaçlanmaktadır.



AML tedavisinin temel ilaçlarından olan antrasiklinlerin yüksek dozlarda kullanılmasının oluşturacağı toksisiteyi azaltmak amacı ile daunorubisinin lipozomal formları kullanıma girmiştir.

Kardiyotoksisitenin 375mg/m^2 üzerindeki dozlarda arttığı bilinmekle beraber antrasiklin dozlarının azaltılması tedavi yanıtını düşürmüştür.

Daunorubisin yerine idarubisin kullanıldığında blast düzeyinde etkileşimin daha hızlı ve uzun süreli olduğu gösterilmiştir. Idarubisinin metaboliti olan idarubicinolün 54 saatlik yarılanma süresinin olması ve BOS'a iyi geçişi tedavi başarısını artırmaktadır. MRC çalışmalarında mitoksantron'un daunorubisin yerine kullanılması bir avantaj sağlamamıştır.

Özellikle $\text{inv}(16)$ ve $\text{t}(8;21)$ gibi core binding factor (CBF) lösemilerde sağkalımın artırılması için çoklu yüksek doz sitarabin kullanılması önemlidir.

Süt çocuklarında (12 ayın altı ve 10 kg'ın altındaki çocuklarda) genel olarak vücut yüzeyine göre azaltılmış veya vücut ağırlığına göre doz verilmelidir.

Tedaviye iyi yanıtı düşük riskli olgularda konsolidasyon yoğunluğunun azaltılması (5 yerine 4 blok) ve sadece kemoterapi önerilirken, $\text{t}(8;21)$ ve $\text{inv}(16)$ pozitif gibi iyi kemoterapi yanıtı beklenen düşük riskli grupta 15. Gün- 28. Gün yanıtının iyi olmadığı saptandığında FLT3-ITD gibi kötü prognostik genetik özelliklerin olabileceği düşünülerek hasta yüksek risk grubunda tedavi edilmelidir. $\text{t}(8;21)$ 'de standart risk olsa bile son yıllarda 5 blok kemoterapi önerilmektedir.

Yüksek risk grubunda tam uygun kardeş vericisi olan çocuklara remisyon sonrası allogeneik KİT önerilmekte, bu imkan yoksa kemoterapi blokları ile tedaviye devam etmesi uygun görülmektedir. BFM protokolünde tedavi 5, MRC'de ise 4 blokla sürdürülmektedir.

Ph+ AML'de tedavide imatinib veya diğer tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır.



Son yıllarda indüksiyon tedavisinin sonunda minimal rezidüel (kalıntılı) hastalığın varlığı tedaviye yanıt kadar önemli bir risk faktörü olarak görülmekte ve yeni tedavi planlaması yapılmasını gerektirmektedir.

Merkezi Sinir Sistemi Tedavisi

Tanıda MSS tutulumu tespit edildiğinde BOS temizleninceye kadar önce haftalık intratekal kemoterapi uygulaması (BFM’de en az 3 kez; MRC’de en az 2 kez daha verilmeli) daha sonra aylık intratekal kemoterapilerle devam edilmesi veya buna ek olarak kemoterapi bitiminde iki yaşından büyük çocuklarda 18-24 Gy kranial RT uygulaması önerilmektedir.

Süt çocuklarında MSS ışınlaması uygulanmaz, BOS blasttan temizlendikten sonra hasta en az 15 aylık olana dek 4-6 haftada bir intratekal sitarabin uygulanması önerilmektedir.

Değişik protokollerde tek veya çoklu (sitarabin, metotreksat ve hidrokortizon) ilaçlarla intratekal tedavi verilmektedir. Daha çok 3'lü tedavi önerilmektedir.

BFM protokollerinde 3'lü intratekal tedaviye ek olarak 12 Gy koruyucu kranial radyoterapi yer almaktadır. Ek doz intratekal tedavi verilmesinin henüz randomize sonuçları belli değildir. Ancak son yıllarda BFM protokolünde de koruyucu RT yerine 3'lü İT tedavilerin uygulanması önerilmektedir. Geç dönem geliştirebileceği yan etkiler nedeniyle bazı protokollerde koruyucu radyoterapi verilmemektedir. MSS tutulumu en çok inv(16) ve M5 alt tiplerinde özellikle t(9;11)’da sıktır. AML olgularında izole MSS nüksü % 2 ve kemik iliği ile birlikte nüksü % 2-9 oranında saptanmaktadır.

Testis Tutulumu

Tek veya çift taraflı testis tutulumu gösterildiğinde kranial radyoterapi sırasında testisin veya testislerin 24 Gy’e kadar ışınlanması gerekmektedir.

AML’de testis tutulumu kötü prognostik özellik gösterir.



İdame Tedavisi

Bazı AML protokollerinde idame kemoterapisi kaldırılmıştır; ancak BFM protokolünde halen idame tedavisi verilmektedir. Ancak hasta idame tedavisi alırken ağır kemik iliği baskılanması oluyorsa idame tedavisinin kesilebileceği düşünülmektedir. BFM halen idame tedavisini önermektedir. BFM dışındaki gruplarda idame tedavisinin yararı görülmediği için kullanılmamaktadır. İdame tedavisinin nükste kullanılacak ilaçlara direnç gelişimini tetikleyebileceği düşünülmektedir.

APL'de idame tedavisi sırasında ATRA tedavisi de düzenli aralıklarla verilmektedir.

Kök Hücre Nakli

KİT AML tedavisinde en başarılı yöntemdir. AML ve nüks tedavisinde başarılı sonuçlar graft versus lösemi etkisinden dolayı elde edilir, verici lenfosit infüzyonları ile bu etki artırılmaya çalışılmaktadır. Yüksek riskli AML'li olgulara ilk remisyonda HLA tam uygun kardeşten/akrabadan allogeneik KİT yapılması uygundur. Uygun akraba vericisi bulunmaması durumunda tedavi kemoterapi ile sürdürülür. Nüks ve refrakter hastalık olması veya tedaviye sekonder AML gelişen olgularda ancak remisyon elde edildikten sonra akraba dışı vericiden KİT yapılması önerilmektedir. Otolog KİT önerilmemekte, ancak tek yaşam şansı ise uygulanabilmektedir.

MİNİMAL REZİDÜEL HASTALIK

Minimal rezidüel hastalığın gösterilmesi AML'de önemli bir prognostik faktör sayılmaktadır ve riske göre tedavi sınıflamasında karar verilmesini sağlayan bir etmen olabilir. AML'nin heterojenitesi nedeniyle şimdiye dek genel olarak kullanılabilen sınır değerler tanımlanamamıştır. Prensip olarak MRD tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve çoklu parametrelili immünofenotiplemenin kullanımı uygundur. PCR 10^{-4} 'de 10^{-6} 'ya kadar olan duyarlılığı ile



daha duyarlıdır; ancak AML'li çocukların sadece % 30-40'ında MRD tanısında kullanılabilecek füzyon genleri ile gösterilebilen lösemiye özgü gen rearanjmanları saptanmaktadır. Önemleri şimdiye dek yetersiz incelenmiş olan FLT3-IT duplikasyonları veya WT1 geni gibi ek moleküler genetik belirteçler de ileride kullanılabilecektir. Kalitatif PCR ile tedavi risk sınıflaması için prognostik önem taşıyan veriler elde edilemediği için kantitatif RT-PCR kullanılmaktadır.

Buna karşılık çoklu parametrelili immünofenotiplemede hastaların yaklaşık % 90'ında lösemi ilişkili immünofenotip saptanabilmektedir. Ancak duyarlılık 10^{-2} 'den 10^{-4} 'e kadar olup belirgin olarak daha azdır. Bunun sebebi özellikle AML'de lösemiye özgü antijen ekspresyonunun olmamasıdır. Habis blastlar asenkron antijen ekspresyonları (CD34/CD117 gibi kök hücre antijenlerinin CD33/CD13/CD15 gibi daha geç dönem myeloid antijenler ile kombinasyonu) veya myeloid blastlar üzerinde aberran, örn. CD19 veya CD7 gibi lenfoid antijenlerin varlığı ile tanımlanır. İmmünofenotiplemenin duyarlılığı çoğu antijen ekspresyon örneğinin, aynı immünofenotipin normal, özellikle rejenere olan kemik iliğinde de az miktarda bulunması nedeniyle de azalmaktadır. AML-BFM 2004'te 15., 28. günlerde (HAM öncesi), 42-56. günlerde (konsolidasyonun ilk bloğundan önce) ve konsolidasyonun ilk bloğundan sonra (AI veya AI/2-CDA sonrası) 88. günde kalıntı blastlarının saptanması gerekmektedir.

DESTEK TEDAVİSİ

Yoğun kemoterapi ve bununla ilişkili riskler destek tedavisini çok önemli kılmaktadır. Büyük merkezlerden ayrı ayrı gelen bildirimlerde AML için % 80'e varan uzun süreli sağkalım bildirilmektedir. Buna karşılık en iyi çok merkezli çalışmalarda (AML-BFM 93, MRC 10, NOPHO) yaklaşık % 60 sağkalıma ulaşılabilmektedir. AML-BFM çalışmasında enfeksiyon ilişkili ölümlerin engellenmesinin önemi vurgulanmaktadır. AML-BFM 93 ve AML-BFM 98 protokol sonuçlarında kliniklerin tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde sağkalım şansı farklı merkezlerde % 38 ± 10 ve % 78 ± 8 arasında



bulunmuştur. Bu da kliniğe özgü etmenlerin farklılıklarının prognoza etki ettiğini göstermektedir.

Olası faktörler olarak hematoloji-onkoloji ekibinin deneyimi, personel donanımı, lojistik, fiziksel koşullar ve organizasyon akışları düşünülmektedir.

Yoğun blokların bitiminde profilaktik antibiyotik tedavisi ülkemiz koşullarında verilebilir. Febril nötropenide en kısa sürede febril nötropeni protokolüne uygun ilaçlar verilmelidir.

G-CSF hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda nötropeni döneminde ve uzun süreli aplazilerde kullanılabilir. Blok tedavi başlamadan en az 24 saat önce G-CSF kesilmiş olmalıdır.

Hb değeri <8 g/dl ise eritrosit süspansiyonu, trombosit sayısı $<20\,000$ ise trombosit süspansiyonu verilir. Kanaması olan olgularda daha yüksek değerlerde de trombosit verilir.

Hastalara nötropenik diyet verilmelidir. Konstipasyondan kaçınılmalı, anal bakım yapılmalıdır. Hijyene dikkat edilmelidir.

Diş ve ağız bakımı önemlidir, gerekirse diş hekiminden yardım alınmalıdır.

AML hastalarında invaziv mantar enfeksiyonlarının sıklığı % 10 ile % 20 arasındadır; yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle genel enfeksiyon kontrol önlemlerinin yanında spesifik ilaç profilaksisi yapılması gereklidir. Yoğun tedavinin bitimine dek flukonazol ile 8 mg/kg/gün; (maksimum 400 mg/gün; tüm yaş grupları için) profilaksi önerilmektedir. İnvaziv küf mantarı enfeksiyonu insidansının yüksek olduğu merkezlerde (1000 hasta günü başına $\geq 0,5$) itraconazol, posakonazol, ekinokandin veya vorikonazol verilmesi önerilir (tedavide kullanımı için vorikonazolün 2 yaşından sonra endikasyonu var). Sitotoksik tedavinin olduğu günlerde antifungal tedaviye ara verilir (farmakodinamik etkileşim).

Pneumocystis carinii (=jirovecii) enfeksiyonunun trimetoprim/sülfametoksazol ile profilaksinin etkinliği çocuklarda yapılan prospektif bir çalışma ile gösterilebilmiştir. Dozu; 5 mg/kg/gün (trimetoprim üzerinden) 2 dozda ve haftanın 3 gününde tüm kemoterapi boyunca ve tedavi bitiminden sonraki 3 aya kadar verilebilir.



TEDAVİ SIRASINDA YAPILACAK TETKİKLER

Tam kan sayımı, lökosit formülü ve klinik değerlerin düzenli kontrolü her bir hasta için gerekliliğine göre yapılır. Kontrol Kİ aspirasyonunun yapıldığı günlerde lökosit formülünün de olduğu bir tam kan sayımı da yapılmalıdır (gerektiğinde remisyon durumunun belirlenebilmesi için).

EKG ve ekokardiyogram: Tedavi öncesi ve her bir antrasiklin içeren tedavi bloğundan önce istenmelidir.

Sterilite riski nedeniyle uygun durumlarda pubertedeki gençlerden sperm veya ovum kriyoprezervasyonu yapılabilir.

Tedavi bitiminde: Göz muayenesi, endokrinolojik incelemeler: hipotalamus/hipofiz, tiroid, büyüme (persentillerin belirtilmesi gerekir), kemik yaşı belirlenmesi ve gonad fonksiyonları.

Tedavi bittikten sonra: Nüks tanısına yönelik kontroller tedavi bitiminden sonraki ilk bir yıl içinde 4-6 haftada bir, 2. ve 3. yılda üç ayda bir, daha sonra 6 ayda bir veya yılda bir olarak öngörülmüştür.

Kalp: Geç kardiyak toksisiteye yönelik incelemeler (ekokardiyografi, EKG) tedavi bitimi ve tedavi bitimi sonrası yılda bir veya 2 kez öngörülmüştür.

Büyüme ve Puberte İle İlgili İncelemeler

Klinik: Büyüme: Boy, oturma boyu, ağırlık, büyüme eğrisi, büyüme hızı, yıllık 4 cm/yıl ya da büyüme eğrisinin: IGF-1, IGFBP-3→ Pediatrik endokrinoloji konsültasyonu



Puberte:

Taner evreleri, testis sağ/sol.

Menarş, siklus süresi, siklus düzensizliği, primer-sekonder amenore.

Laboratuvar (puberte başlangıcından sonra):

Kızlar: LH, FSH, prolaktin, östradiol. Progesteron sadece 2. siklus yarısında.

Erkekler: LH, FSH, prolaktin, testosteron.

Spermiyogram: 18 yaşından sonra.

Tiroid bezi: T4, fT4, TSH; ultrasonografi.

AML'DE ÖZEL DURUMLAR

Akut promiyelositik lösemi (APL)

APL'de düşük risk kemoterapi rejimi ile birlikte ATRA tedavisinin verilmesi sağkalımı anlamlı ölçüde artırmıştır. Kemoterapi ile ATRA'nın birlikte kullanılması ile % 79-88 oranında tam remisyon ve % 64-76 uzun süreli olaysız sağkalım bildirilmektedir.

ATRA'ya bağlı olarak lökosit sayısında hızlı bir artış, kaşıntı, deride kuruluk, soyulma, stomatit, baş ağrısı, psödotümör serebri, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve retinoik asit sendromu (% 20-25) gözlenebilir. Retinoik asit sendromu promiyelositik lösemik hücrelerin olgun nötrofillere farklılaşması sonucu oluşur. Ateş, perikard ve plevral effüzyonu, kilo artışı, solunum sıkıntısı, lökositöz ve tromboz gelişir; deksametazon verilmesi ile düzelir. ATRA MSS'ne geçmez, MSS tutulumu varsa intratekal kemoterapi verilmelidir. Genel olarak indüksiyona önce ATRA (45mg/m²) ile başlanması (koagülopati düzeltilerek) daha sonra 2.-4. günde kemoterapi eklenmesi (lökosit sayısı <10.000/mm³ olunca) önerilir. ATRA'nın yoğun kemoterapi (indüksiyon ve postremisyon KT ile) ve idame tedavisi sürecinde verilmesi ile 5 yıllık olaysız sağkalım % 74'lere yükselmiştir. Bu arada t(11;17) pozitif olguların ATRA tedavisine



dirençli olduğu bilinmelidir. ATRA gibi, arsenik trioksite (ATO) de APL'de etkinliği bilinmektedir. ATO da lösemik PML/RARa pozitif hücreleri farklılaştırır, ayrıca apoptozu indükler. ATO % 85 tam remisyon ve % 78 moleküler remisyon sağlamaktadır.

Down Sendromu

Down sendromlu çocuklarda akut lösemi insidansı Down sendromu olmayan çocuklara göre 20 kat artmıştır. Dört yaşın altındaki Down sendromlu çocuklarda daha çok megakaryositik/eritroblastik lösemi tipleri, özellikle AML-M7 ağırlıktadır.

Birkaç çalışmada Down sendromlu AML'li çocuklarda göreceli daha iyi prognoz gösterilmiştir.

Klinik olarak anlamlı olmayan kalp hastalığı spesifik kemoterapiye engel olmamaktadır. Down sendromlu hastaların mortalite oranı enfeksiyonlar, ağır mukozit ve artmış kardiyak toksisite nedeniyle göreceli yüksek olduğundan, tedaviye devam etmeden önce hematopoezin iyi rejenere olduğuna dikkat edilmeli, daha uzun süreli tedavi araları göze alınmalıdır. Bu nedenden dolayı sitostatik tedavide doz azaltılmaları da yapılmaktadır.

Tanı anında dört yaşından büyük olan Down sendromlu çocuklarda, prognoz Down sendromu olmayan diğer AML'li çocuklara benzer olarak izlenmektedir.

Fanconi anemisi gibi hastalıklardan sonra gelişen AML'de de sitotoksik ajanlar daha düşük dozlarda verilir.

Geçici Miyeloproliferatif Sendrom

Down sendromlu yenidoğanlarda sıklıkla geçici miyeloproliferatif sendrom (GMS) ortaya çıkar. AML-BFM 87-98 çalışmalarında retrospektif olarak bu sendrom ortanca yaşamın 10. gününde tanı almıştır. Tipik olarak GMS'de periferik blastlar kemik iliğinden daha fazladır. Bu kısmen ekstramedüller bir hematopoeze bağlı olabilir. Çocuk blast artışına bağlanabilecek klinik semptomlar



geliştirmezse herhangi bir tedavi gerekmemektedir. Çünkü neredeyse tüm çocuklar spontan remisyon gösterirler. Klinik semptom ortaya çıkması halinde düşük doz sitarabin (0,5-1 mg/kg 4 gün) verilmesi uygun olabilir. Kolestaz bulgusu olan hepatik bozuklukta (direkt bilirubin artışı, hepatomegali, transaminazlarda artış) bu Down sendromlu çocuklarda başlayan karaciğer fibrozunun semptomu da olabilir, ki bu durum diğer tıbbi sorunları ve erken doğum dışındaki en sık ölüm sebeplerinden biridir. Down sendromlu ve GMS'lu çocuklarda daha sonra 1-4 yıl içinde AML gelişme riski % 20-30 arasında olduğundan izlemde başlayan bir lösemiye erken tanımak için düzenli kan sayımı kontrolleri yapılmalıdır.

Miyelosarkomlar

Eş anlamlılar: Granülositik sarkom, kloroma, ekstrapedüller lösemi (=EML).

Miyelosarkomlu hastalar da rastgele seçimle (randomizasyon) tedavi edilmektedir. Miyelosarkom hastalarında yerel bir AML vardır. Burada ağırlıkla M4 ve M5 morfolojisinde blastlar söz konusudur, sıklıkla da t(8;21) (+) blastlardır. Genel olarak kemik iliği tutulumunun olmadığı yerel miyelosarkomlarda da AML'ye özgü kemoterapi önerilmektedir. Sadece lokal tedavi ile hastaların % 71'inde birkaç ay içinde akut miyeloid lösemnin gelişirken daha izole miyelosarkomun tanısında sistemik AML tedavisi alan hastaların sadece % 41'inde daha sonra AML geliştiği gösterilmiştir. Sistemik kemoterapiye yanıtızsız veya nüks durumunda lokal radyoterapi yapılır.

İkincil AML

İkincil akut myeloid lösemiler sitotoksik ilaçlarla tedavi edilmiş malign hastalıklardan sonra en sık görülen ikincil malignitedirler. Genelde prognozları kötüdür, özeklikle ilk baştaki yanıt oranları düşüktür. Tedavide hem birikici sitostatik dozu, özellikle de antrasiklinlerinki ve kemik iliğinin sıklıkla zaten azalmış olan rejenerasyon kapasitesi göz



önüne alınmalıdır. İki kez uygulanan indüksiyon tedavisinden sonra remisyonun elde edildiği ve ardından allogeneik kök hücre naklinin yapıldığı çocuklar başarılı bir şekilde tedavi edilebilmişlerdir. Bu arka plan ile ikincil lösemili çocuklarda önceki tedavilerindeki birikici antrasiklin dozlarına göre ADE ve HAM tedavisinden sonra tam veya kısmi remisyon elde edildiyse allogeneik kök hücre nakli uygulanmalıdır. Önceki tedaviye göre nüks tedavisi de uygulanabilir.

AKUT MİKST LINEAGE LÖSEMİ/BİFENOTİPİK AKUT LÖSEMİ

Akut mikst lineage lösemide (AMLL) veya bifenotipik akut lösemide (BAL) kesin bir morfolojik veya immunolojik tanı konamamaktadır. Hastalığın tanımı şöyledir

- EGİL sınıflamasındaki bifenotipik lösemi (BAL) ile uyumlu seriye özgü antijenlerin koekspresyonu ve/veya
- Morfolojik olarak birbirinden ayrı, farklı seriye ait blast populasyonunun gösterilmesi (çift lösemi) veya
- Tam remisyon sağlanmadan fenotipik olarak blastların seri değiştirmesi (lineage switch).

Genel olarak AML'ye göre prognoz daha kötü görülmektedir. Bunun nedeni özellikle t(9;22)'li, 11q23 aberasyonlu ve hiperlökositözlu hastaların oranının daha fazla olmasından dolayıdır.

Tedavi baskın olan genetik, sitokimyasal, immunolojik ve morfolojik belirteçlere göre yapılmalıdır, yani ağırlıklı olarak lenfoid bir AML ALL protokolü ile, ağırlıklı olarak miyeloid bir AML AML protokolü ile tedavi edilmelidir. Nadir durumlarda akut sınıflandırılmayan lösemi (AUL) görülebilir, burada AML-BFM çalışmasına göre MUD-KİT endikasyonu dahil olmak üzere tedavi uygulanır.



NÜKS (RELAPS) TEDAVİSİ

Tam remisyondan sonra bir kemik iliğinde % 5 veya fazla lösemik hücrenin saptanması (genelde < % 20 blast saptanırsa 1-2 hafta sonra Kİ tekrarlanmalıdır) veya vücudun herhangi bir yerinde lösemik hücre saptanması nüks olarak kabul edilir. Nükste blastik hücrelerin morfolojik, immunofenotipik ve moleküler incelemeleri yapılmalı ve BOS elde edilerek MSS tutulumu araştırılmalıdır. Kemoterapi alırken uzun süren aplazi nüksün ilk belirtisi olabilir. İlk tanıda MSS tutulumu olanlar ve hiperlökositözlu olgularda nüks daha sıktır. İzole testiküler nüks nadirdir. AML'li olgularda ilk remisyon süresi, ikinci remisyon süresi ve sağkalım için önemli bir göstergedir. Şifa ancak % 20-33 oranında elde edilir.

Eylül 2001'de başlanan uluslararası nüks çalışmasında idarubisin, fludarabin, sitarabin, G-CSF (IDA/FLAG) ve L-DNR/FLAG randomizasyonu vardır. İkinci indüksiyon olarak FLAG verilmekte ve arkasından konsolidasyon veya allogeneik kök hücre nakli uygulanmaktadır. Daha önce uygulanan nüks çalışması AML-BFM Rez 97'de ilk remisyon süresinin önemi gösterilebilmiştir. Erken nüks olan çocukların (remisyon süresi 1 yılın altında) sadece % 56'sında ikinci remisyon elde edilirken, daha geç nükslerde oran % 70'in üzerinde saptanmıştır. İkinci tam remisyona giren çocuklarda kök hücre nakli ile 3 yıllık sağkalım % 30-40 sağlanabilmektedir.

Gemtuzumab ozogamicin ve Cloforabin refrakter/nüks AML'de kullanılan ve etkinliği bildirilen tedavi ajanlarından. Gemtuzumab ozogamicin (GO; Mylotarg) sitotoksik N-acetyl-gama-calicheamicin dimethylhydrazine bağı içeren insan monoklonal anti-CD33 antikorudur. AML'de öncelikle refrakter veya nüks vakalarda Faz I ve II çalışmalar yapılmış ve % 30 dolayında remisyon elde edilebilmiştir. Nüks CD33+ AML olgularında kullanımı önerilmektedir.

Özellikle yüksek risk, dirençli veya nüksetmiş hastaların tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılabilecek yeni potansiyel ajanların etkinliği çocukluk çağı AML'sinde çeşitli çalışmalarla araştırılmakta ve bu potansiyel tedavi yaklaşımları ile özellikle



nüks/dirençli hastalarda sağkalım oranlarının yükselebileceği düşünülmektedir.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 2010;24:35–63.
2. Kaspers GJ, Zwaan CM. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. Haematologica 2007;92:1519-32.
3. Kaspers G, Creutzig U. Pediatric AML: long term results of clinical trials from 13 study groups worldwide. Leukemia 2005;19:2025–146.
4. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. Leukemia 2005;19:2030–42.
5. Smith FO, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891. Leukemia 2005;19:2054–62.
6. Gibson BE, Wheatley K, Hann IM, et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. Leukemia 2005;19:2130–8.
7. Entz-Werle N, Suciu S, van der Werff ten Bosch J, et al. Results of 58872 and 58921 trials in acute myeloblastic leukemia and relative value of chemotherapy vs allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission: the EORTC Children Leukemia Group report. Leukemia 2005;19:2072–81.
8. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, et al. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit—multicenter studies of the French LAME (Leucemie Aigue Myeloblastique Enfant) Cooperative Group. Leukemia 2005;19:2082–9.
9. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, et al. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. Leukemia 2005;19:2101–16.
10. Ribeiro RC, Razzouk BI, Pounds S, et al. Successive clinical trials for childhood acute myeloid leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. Leukemia 2005;19:2125–9.



11. Reinhardt D, Creutzig U. Isolated myelosarcoma in children- update and review. *Leul Lymphoma* 2002;43:565-74.
12. Gilliland DG, Tallman MS. Focus on acute leukemias. *Cancer Cell* 2002;1:417-20.
13. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br J Haematol* 2010;149:399-409.
14. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 2009;114:2489-96.
15. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, et al. Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010 [Epub ahead of print].
16. von Neuhoﬀ C, Reinhardt D, Sander A, et al. Prognostic Impact of Specific Chromosomal Aberrations in a Large Group of Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated Uniformly According to Trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2010 [Epub ahead of print].
17. Goemans BF, Zwaan CM, Cloos J, et al. FLT3 and KIT mutated pediatric acute myeloid leukemia (AML) samples are sensitive in vitro to the tyrosine kinase inhibitor SU11657. *Leuk Res* 2010 [Epub ahead of print].
18. Dash A, Gilliland DG. Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:49-64.
19. Hasle H, Alonzo TA, Auvrignon A, et al. Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid leukemia: an international retrospective study. *Blood* 2007;109:4641-7.
20. Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. FLT3 internal tandem duplication in CD341/. *Blood* 2006;108:2764-9.
21. Ross ME, Mahfouz R, Onciu M, et al. Gene expression profiling of pediatric acute myelogenous leukemia. *Blood* 2004;104:3679-87.
22. Langebrake C, Creutzig U, Dworzak M, et al. Residual disease monitoring in childhood acute myeloid leukemia by multiparameter flow cytometry: the MRD-AML-BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3686-92.



23. Lehrnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Creutzig U. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:936-43.
24. Ehlers S, Herbst C, Zimmermann M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) treatment of childhood acute myeloid leukemias that overexpress the differentiation-defective G-CSF receptor isoform IV is associated with a higher incidence of nükse. *J Clin Oncol* 2010;28:2591-7.
25. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Early deaths and treatment related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004;22:4384-93.
26. Lehrnbecher T, Ethier MC, Zaoutis T, et al. International variations in infection supportive care practices for paediatric patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2009;147:125-8.
27. Becton D, Dahl GV, Ravindranath Y, et al. Randomized use of cyclosporin A (CsA) to modulate P-lycoprotein in children with AML in remission: Pediatric Oncology Group Study 9421. *Blood* 2006;107:1315-24.
28. Creutzig U, Reinhardt D. Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation? A European view. *Br J Haematol* 2002;118:365-77.
29. Oliansky DM, Rizzo JD, Aplan PD, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1-25.
30. Gibson B, Hann I, Webb I, et al. Should stem cell transplantation (SCT) be recommended for a child with AML in 1st CR. *Blood* 2007;106:171.
31. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S, et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007;109:157-63.
32. Fleischhack G, Hasan C, Graf N, Mann G, Bode U. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. *Br J Haematol* 1998;102:647-55.

ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

ÇOCUK VE
ERGENLERDE
AKUT LENFOBLASTİK
LÖSEMİDE
TANI
VE İZLEM ÖLÇÜTLERİ

V.
BÖLÜM

■ TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





ÇOCUK VE ERGENLERDE AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE TANI VE İZLEM ÖLÇÜTLERİ

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ilk olarak fizik muayene, kan sayımı, periferik (çevresel) yayma, kemik iliği ve BOS'un sitolojik araştırılması ile konur. Eğer kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin % 25 ve daha fazlası lenfoblast ise ALL tanısı kesinlik kazanır. Kİ aspirasyonu rutinde önceliklidir. Ancak; gerekirse, örneğin iliğin alınamadığı olgularda, Kİ biyopsisi de yapılabilir.

Öykü: Kemik ağrısı, eklem ağrısı, eklem şişliği, bulguların ortaya çıkış süresi, çabuk yorulma, kolay morarma, uzun süren kanama, sık enfeksiyon, sebebi bilinmeyen ve antibiyotik tedavisine rağmen uzun süren ateş sorgulanmalıdır.

FİZİK MUAYENE

- Solukluk
- Halsizlik
- Ateş
- Kanama
- Solunum sıkıntısı
- Karın şişliği / Hepatosplenomegali



- g. Lenfadenomegali
- h. Görme bozukluğu
- i. Testislerde sertlik ve şişlik
- j. Konvülsiyon
- k. Pleji (Felç)
- l. Böbrek yetmezliği

Kemik iliği tutulumuna bağlı fizik muayene bulguları: Solukluk, peteşi, purpura, ekimozlar. Nötropeniye bağlı enfeksiyon bulguları.

Kemik iliği dışı tutulumla bağlı fizik muayene bulguları: Lenf düğümlerinde infiltrasyon ve buna bağlı lenfadenomegali, karaciğer, dalak büyümesi. Testiste ağrısız tek veya çift taraflı büyüme ve nörolojik bulguları içerir. Nadiren solunum sıkıntısı yaratacak kadar büyük mediastinal kitle de bulunabilir.

TANIDA YAPILACAK İNCELEMELER

Kan sayımı: Lökosit sayısı, periferik (çevresel) yayma, mutlak blast sayısı, hemogloblin, hemotokrit, trombosit sayısı değerlendirilir.

Kemik İliği

- Miyelogram; 500 çekirdekli hücre incelenmelidir ve FAB sınıflandırmasına karar verilir.
- İncelenecek kemik iliği preparatı iyi boyanmış olmalı, hücrelerin çekirdek ve sitoplazmaları boya kalitesi yönünden iyi olmalı ve tam değerlendirilebilir.
- Periferik (çevresel) yayma ve kemik iliği yaymaları doğrudan alınan örneklerden yapılmalı, EDTA'lı tüp ve/veya heparinli tüplere alınan örnekler kullanılmalıdır.
- Kİ preparatlarının konvansiyonel sitokimyasal boyalar ile boyanarak tanının desteklenmesi uygundur/önerilir. (Sudan Black, PAS, MPO, NACE, NaF)
- Kemik iliğinde tüm çekirdekli hücrelerde lenfoblast sayısı $\geq$ % 25 ise ALL tanısı konur.



- Tanıda immunfenotipleme akış sitometrisi ile yapılır. Ayrıca DNA indeksi (hipo/hiperdiploidi) çalışılabilir.
- Genetik: G band tekniği ile karyotip analizi hala altın standarttır. Moleküler olarak: t(9:22), t(12:21), t(4:11), t(1;19) incelenmelidir. Yine hipo ve hiperdiploidilerin de değerlendirmesi şarttır. Ancak mutlaka FISH ve Reverse Transkriptaz PCR, Real Time PCR gibi moleküler tekniklerden de yararlanılmalıdır. Bu belirteçlerden (marker) hastanın tedavisinin planlanması ve prognoz için önemlidir.

Lomber Ponksiyon (LP): Kemoterapinin başlangıcından hemen önce yapılır. LP'nin deneyimli uzman tarafından yapılması önerilir. Hastanın trombosit değerleri düşük ($<30.000/mm^3$) ise önce trombosit transfüzyonu yapılır, sonra LP yapılır. LP'nun atravmatik olmasına özen gösterilir. Her IT tedaviden sonra olgu; baş aşağıda (yastıksız) ayaklar yukarıda en az 2 saat süreyle yatırılmalıdır. Ayrıntılı BOS değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir (Ek)

Görünteleme Yöntemleri: Tüm olgulara;

- Akciğer grafisi (ön-arka ve yan)
- Sol el bilek grafisi (kemik yaşı)
- Lomber vertebra ların yan grafisi alınmalıdır.
- Ayrıca kemik ağrısı olan bölgenin fizik muayene bulgularına göre (şişlik, patolojik kırık şüphesi vb) doğrudan grafi ve/veya MRI ile tetkiki gerekebilir.
- Ön-arka ve yan akciğer grafisi. 5. torasik vertebra hizasından en fazla olan mediastinal genişlik ölçülür. Genişleme olan olgular toraks tomografi ve/veya MRI ile değerlendirilir.
- T immünolojisi yoksa mediastinal tümör risk grubunu değiştirmez. 33. gün çekilen toraks grafisinde torakal 5. vertebra hizasında ölçülen genişlik, başlangıç genişliğinin % 30 veya daha altına:
 - İnerse; belirlenen risk gurubundaki potokol devam edilir.
 - İnezse hasta yüksek risk gurubuna alınır. Lokal RT tartışılmalıdır.



Lomber grafide şüpheli lezyon var ise lezyonun olduğu yere MRI ile inceleme yapılabilir. Ancak, iskelet tutulumu risk sınıfını belirlemede önemsizdir. Tedaviye karşın indüksiyon bitiminde lezyon grafi ve MRI'da devam ediyor ise, lokal küretaj yapılabilir ve kürete edilen dokuda canlı blastlar varlığında dirençli bir hastalık ile karşı karşıya olunduğu düşünülür. Hasta bireysel olarak tekrar değerlendirilir.

Ultrasonografi

Batın US ve hasta erkek ise testis tutulumu şüphesinde testis US uygulanır. Kısa süre önce ortaya çıkan, inflamasyon belirtisi göstermeyen ağrısız testis büyümesi şeklinde semptom varsa, testisin iltihabi veya damarsal lezyonlarını dışlamak için her iki testisin ultrasonografik tetkiki gerekir. İLK TANIDA US ve FİZİK MUAYENE İLE KESİN TESTİS TUTULUMU DÜŞÜNÜLÜYOR İSE TESTİS BİYOPSİSİ RUTİN ÖNERİLMEZ. Şüphede kalınırsa (orşit, epididimit, sellulit, vasküler anomalliler/hidrosel-varikosel ile tam ayırd edilemiyor ise) ince iğne aspirasyonu veya testis biyopsisi (iki taraflı (bilateral) kama (wedge) biyopsi) yapılmalıdır. Primer orşiektomi önerilmemektedir. Tanı sırasında testis tutulumu risk sınıfını belirlemede önemli değildir. İlk tanıda testis tutulumu var ve remisyonun indüksiyonu sonunda küçülüyor ise tedavi bitiminde rutin testis ışınlanması önerilmez. Ancak, indüksiyon bitiminde halen testislerde büyüklük devam eden olgular YÜKSEK RİSK sınıfına alınır (gerekirse biyopsi ile tutulumun devam ettiği kanıtlanarak). Bu olgularda tedavi bitiminde iki taraflı (bilateral) testiküler RT alması tartışılır. Intensifikasyon bitiminde halen testis tutulumu devam ediyor ise (FM/US ve/veya biyopsi ile kanıtlanmış) mutlak iki taraflı (bilateral) testis RT verilir. (Önerilen doz: 18Gy; Kullanılan protokol ve merkeze göre değişebilir)

Eğer nörolojik bulgular varsa ve/veya BOS'da lökosit saptanmış ve MSS tutulumu düşünülüyor ise kranial **MR** ile görüntüleme yapılır.

Ayrıntılı nörolojik muayene ve gerekirse **EEG** çekilir.



EKG, Ekokardiografi kemoterapiye başlamadan önce yapılır ve protokol sırasında kardiyotoksisitenin değerlendirilmesi amacı ile tekrar edilir.

Virus serolojisi: HBV, HCV, TORCH, HIV, Parvovirüs B19, EBV.

Biyokimyasal tetkikler: Glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, fosfor, kalsiyum, elektrolitler, AST, ALT, Total Protein, GGT, T. Bilirubin, Albumin, LDH.

Protrombotik defektlerin araştırılması: Tromboz ve kanama riski en fazla olarak indüksiyon fazı sırasında görülse de reindüksiyon fazı sırasında da risk yüksektir. Tromboz gelişirse veya ailede tromboz öyküsü var ise PT, aPTT, fibrinojen, AT-III, Prot-S, Prot-C, Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu ve MTHFR polimorfizmi çalışılmalıdır. Ayrıca ailede tromboz öyküsü varsa ek olarak lipoprotein a, homosistein, von Willebrand faktör düzeyi çalışılmalıdır.

İLK TANIDA ÖNERİLEN AKUT LÖSEMİ İMMUNFENOTİPLENDİRME PANELİ

TABLO 12. Akut lösemi paneli (Genişletilmiş)

FITC/PE

- | | |
|----------------|----------------------|
| 1. CD45/CD14 | 10. clgM |
| 2. CD10/CD19 | 11. slgM/CD20 |
| 3. CD13/HLA DR | 13. CD79 |
| 4. CD7/CD33 | 14. CD34/CD117 |
| 5. cMPO | 15. CD61 |
| 6. TdT | 16. Gly-A |
| 7. CD65 | 17. CD 58 |
| 8. cCD3/cCD22 | 18. Sitoplazmik CD16 |
| 9. CD4/CD8 | |

Canlılık ölçen cCD16 dışında başka bir marker da olabilir.

MKH: En az 4 renkli FC ile çalışmak gerekir.

**TABLO 13. İmmunfenotiplendirme sonucuna göre değerlendirme**

1. B-Hücre Serisi	○ CD 19 + ve/veya CD 79a + ve/veya CD22, (en az 2' si pozitif) ○ Çoğunlukla TdT + ve HLA-DR + (B-ALL genellikle TdT -)
Pro-B-ALL	B serisine ait ileri diferansiasyon antijeni eksprese edilmiyor.
Common-ALL	CD10 +
Pre-B-ALL	Sitoplazmik IgM +
B-ALL/B-NHL	Ig + (yüzey veya sitoplazmik) yüzeyde kappa veya lambda hafif+ 4+ zincir (+)
2. T-Hücre serisi	○ sitoplazmik (yüzey) CD 3 + ○ Genellikle TdT +, HLA-DR - ve CD 34 -
pro T-ALL pre-T-ALL	CD7 + CD2 + ve/veya CD5 + ve/veya CD8 +
İntermediyer T-ALL	CD 1a +
Olgun T-ALL	yüzey CD3 +, CD1a-
a/p + T-ALL	anti-TCR a/p +
y/5 + T-ALL	anti-TCR y/5 +
3. My + ALL, miyeloid antijen eşanlatımı (koekspresyonu)	○ CD 13 ,CD33, CDw65 > immunfenotipik bir ALL'nin blastlarının % 20'si veya fazlası



TABLO 14. Akut lösemilerde histokimyasal boyalara göre değerlendirme

	ALL		ANLL	
Boya		AML	AMMoL Eritrolösemi	Megakaryobl.
PAS	Değişik oranda blastta kaba granüllü veya blok boyanma	(-) Veya diffüz (+)	(-) veya ince Kuvvetli (+) Granüler granüler	(+) veya (-)
Sudan Black	(-)	(+)	(+) (+)	(-)
Peroksidaz	(-)*	(+)	Genellikle (-) (+)	(-)
α-naftil-asetat-Esteraz	(-)	(-)	(+++) (+++)	(+)/(-)
Asit Fosfataz	T-ALLde (+)	(-)	(-) (-)	(+) lokalize patern



AKUT FARKLILAŞMAMIŞ (İNDİFERANSİYE) LÖSEMİ

- Morfolojik, sitoşimik, ve immünolojik olarak sınıflandırılmayan akut lösemilerdir.

HLA-DR -,TdT-,Cd34-,CD45+,T/B serisi veya miyeloid belirteç anlatımı (marker ekspresyonu) (-)

ALL-AML SINIRINDA TANI

FAB L1,L2 veya M1 morfolojinin lösemi hücrelerinin lenfoid yanında myeloid farklılaşma özellikleri de göstermesi.

- Atipik marker ekspresyonlu ALL (Mv + ALL).
- Bifenotipik akut lösemi (B-ALL).

ALL OLARAK KABUL EDİLMİYEN DURUMLAR

- POX + Lösemi

Lösemi hücrelerinin % 3'den fazlası myeloperoksidaz pozitif reaksiyon vermesi.

- Ly+ AML

AML fenotipine ek olarak TdT + ve/veya CD2+ ve/veya CD4+ ve/veya CD7+ ve/veya CD10+ (nadir) ve/veya CD19 + (nadir) olması. Bu hastalar AML protokolüne göre tedavi edilirler.

NHL / B- ALL Sınırında Tanı

Kemik iliği ve/veya periferik (çevresel) kanda % 25'in üzerinde blast varsa hastalık ALL olarak tedavi edilir.

İstisna: B-ALL'li hastalar NHL protokolüne göre tedavi edilirler.

B-ALL Tanımı

- FAB-L3 Morfolojisi



- İmmünolojik olarak membran yüzeyi hafif zincir Ig yapımı (kappa veya lambda), nadiren yalnız intrasitoplazmik Ig hafif zincir ekspresyonu. Çeşitli B-Hücre antijen pozitiflikleri (CD19, CD20, CD22, CD24 gibi).
- t(8;14), t(8;22) veya t(2;8) gösterilmesi.

Akut İndiferansiye Lösemi

- Morfolojik, sitoşimik, ve immünolojik olarak sınıflandırılmayan akut lösemilerdir.

HLA-DR-, TdT-, CD34-, CD45+, T/B serisi veya miyeloid belirteç anlatımı (marker ekspresyonu) (-)

Ph+ ALL

Tedavide imatinib ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri önemlidir. İlk remisyonda KİT uygulanmalıdır.

EK. MSS TUTULUMU

Tanıyı koymak için KT öncesi LP şarttır. Ancak LP hayatı tehdit ediyorsa ertelenebilir. ALL tanısı konulmuşsa tanısal amaçlı LP sırasında BOS örneği alındıktan sonra yaşa uygun dozlarda MTX/ARA-C IT yapılabilir. Doğrudan mikroskopik inceleme (Thoma lamı vb.) mutlaka yapılmalıdır. Mikroskopide hücre görülmesi bile sıvı sitosantrifüje gönderilmelidir. Sitosantrifüje gönderirken doğrudan incelemede mm³'te kaç hücre görüldüğü belirtilmelidir.

BAŞLANGIÇTA MSS TUTULUMUNUN TANIMI:

Evre 1. Negatif

- Kranial sinir paralizi gibi MSS ait hiçbir nörolojik bulgunun olmaması
- BT/MRI incelemesi ile MSS lösemiye ait hiçbir bulgunun



olmaması (Rutin önerilmez. Nörolojik bulgusu olan olguda BT/MRI önerilir)

- Göz dibi normal
- BOS incelemesinde hücre yok, BOS yayması normal ve BOS biyokimyası normal
- YUKARIDAKİ ÖLÇÜTLERİN TÜMÜ OLMALIDIR.

Evre 2. Negatif

- TRAVMATİK OLMAYAN LP:

RBC/WBC $\leq$ 100/1 olan örnekte hücre sayısı $\leq$ 5/mm³ ve BOS yaymada kesin blastlar var.

- TRAVMATİK LP: (Kan ile karışmış LP)

RBC/WBC $>$ 100/1 ve yaymada lenfoblastlar var.

Travmatik LP ve tanıda lökosit $\geq$ 50.000/mm³

Evre 3. Pozitif

- BT/MRI beyinde ve/veya meninkslerde yer kaplayan oluşum
- Başka bir nedene bağlı olmayan kraniyal sinir felci : BOS'da hücre olmayabilir ve blast görülmeyebilir. BT/MRI'da patolojik bir lezyon olmayabilir.
- Retina tutulumu: (Semptomu olan olgular Göz Hekimi tarafından değerlendirilmelidir) BOS'da hücre olmayabilir ve blast görülmeyebilir. BT/MRI'da patolojik bir lezyon olmayabilir.
- Travmatik olmayan LP. BOS Hücre $>$ 5/mm³ ve BOS yaymasında net bir şekilde çoğunluğu blastlar oluşturuyor.
- Travmatik BOS olduğu şüpheli ise aşağıdakilerden birinin pozitif olması;

A. RBC/WBC $\leq$ 100/1

Hücre sayısı $>$ 5/mm³

Yaymada: Çoğunluğu blast



B. Hücre sayısı $> 5/\text{mm}^3$

BOS Yaymada blast yüzdesi $>$ Periferik (çevresel) kan blast yüzdesi

Yukarıdakilerden Birinin Olması Bos Tutulumu İçin Yeterlidir.

MSS tutulumu şüphesi klasik yöntemler ile kanıtlanamıyor ise; tanıda immunfenotiplemede pozitif olan markerlar BOS örneğinde akış sitometrisi ile araştırılabilir.

EVRE2/3 BOS bulgusu olan kişilerde BOS blastlardan temizlenene dek (HAFTADA 1 KEZ) tedavi amaçlı LP yapılır. Tanıda ya da izlem sırasında şüpheli BOS örneği olanlarda LP ortalama 2. haftada (protokole göre değişebilir) sonra tekrar edilir. BOS Evre'sine göre tedavi protokolünde önerilen şekilde IT kemoterapi ve kraniyal RT yapılır.

TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Prednizolon Yanıtı

8. gün periferik (çevresel) kan yaymasında blast sayısının $< 1000/\text{mm}^3$ olması iyi yanıt olarak kabul edilir.

8.-15. Gün Kİ Blast Yüzdesi

Blast $\leq$ % 5M1

Blast % 5-25...M2

Blast $\geq$ 25M3 ...Protokole göre risk sınıflaması gözden geçirilir.

15.gün MKH: Akış sitometrisi ile bakılır.

SR : SR ölçütleri var. MKH FC $<$ % 0.1

SR ölçütleri var. MKH FC $>$ % 0.1 ve $<$ % 10Orta Risk

SR ölçütleri var. MKH FC $>$ % 10.....Yüksek Risk

HR ölçütleri olan olgular MKH sonucuna bakılmaksızın yüksek risk gibi tedavi edilirler.



MKH SONUCUNA GÖRE HASTA BİR DÜŞÜK RİSK GRUBUNA ALINMAZI
MKH zamanlaması kullanılan protokoldeki zamanlara göre yapılır.

İndüksiyon tedavisi (28. / 33. gün) ile remisyonun değerlendirilmesi:

Blast $\leq$ % 5M1.....TAM REMİSYON

Blast % 5-25....M2.....KİSMİ REMİSYON

Blast $\geq$ % 25 ...M3.....PRİMER DİRENÇLİ

TAM REMİSYON KAVRAMI AŞAĞIDAKİ ÖLÇÜTLERİN TÜMÜNÜ KAPSAR

1. Kİ Blast $\leq$ % 5 (M1)
2. Fizik muayene ya da radyolojik tetkiklerde lokal lösemik infiltrasyon ya da kitle bulgusunun olmaması
3. 28./33. günde yapılan tedavi amaçlı LP'da BOS'da hiç lösemik hücre olmaması

Remisyona girmeyen olgular GEÇ YANIT veren gruptadır ve allojeneik KIT için adaydır. Yanıtsız olgular ise bireysel olarak tekrar değerlendirilir.

Remisyon durumunun değerlendirilmesi aşağıdaki durumlarda zor olabilir:

1. Kİ'de % 5-25 şüpheli hücre var;
Bu hücreler lösemik yoksa olgunlaşmamış (immatür) hematopoetik hücre mi?
Kİ'nde hücreyel yapılar yeterli ise tedaviye ara verilmeksizin 1 hafta sonra Kİ tekrar yapılır.
2. Kİ hücreselliliğinin azalmasına bağlı olarak blastlar görülmeyebilir. Bu durumda Kİ 7-10 gün sonra tekrar edilir.
3. Kİ aplazisine bağlı olarak blastlar görülmeyebilir. Bu durumda tedaviye ara verilir ve Kİ 1 hafta sonra tekrar edilir.
4. Eğer tanı sırasında var olan mediastan ya da testis kitlesinde



indüksiyon bitiminde US/BT ile küçülme olmaz ise; biyopsi alınır. Canlı blast dokusu saptanır ise bu olgular YÜKSEK RİSK olarak tedavi edilir (Bak mediasten ve testis bölümü).

5. BOS'ta şüpheli hücre var ise;

Lenfoblastlar selim aktive olmuş lenfositlerden ayırt edilmeyebilir. Periferik (çevresel) kan ile karışmamış durumlarda immunfenotiplendirme ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

İLK TANIDA KİME HLA BAKILMALIDIR?

1. Prednizolon yanıtı kötü olan olgular
2. 15.gün Kİ M3 olanlar
3. 28./33. gün Kİ M2/M3
4. T-ALL Tanı BKH>100.000/mm³
5. Yüksek risk translokasyonu veya hipodiploidisi (<45) olanlar

Tedavi sırasında yapılacak tetkikler

1. **Tam kan sayımı, lökosit formülü ve klinik bulguların düzenli kontrolü** her bir hasta için gerekliliğine göre yapılır. Kontrol Kİ aspirasyonu yapıldığı günlerde lökosit formülünü de içeren tam kan sayımı yapılmalıdır (gerektiğine remisyon durumunun belirlenebilmesi için). Diş ve ağız bakımlarına dikkat edilmelidir, gerekirse diş hekiminden yardım alınmalıdır.
2. **EKG ve ekokardiyogram:** Tedavi öncesi ve her antrasiklin içeren tedavi bloğundan önce istenmelidir.
3. **Sterilite riski** nedeniyle uygun durumlarda pubertedeki gençlerden sperm veya ovum kriyoprezervasyonu yapılabilir.

Tedavi bitiminde: Göz muayenesi, endokrinolojik incelemeler: hipotalamus/hipofiz, tiroid, büyüme (persentillerin belirtilmesi gerekir), kemik yaşı belirlenmesi ve gonad fonksiyonları.

Tedavi bittikten sonra: Nüks tanısına yönelik takibeden kontroller tedavi bitiminden sonraki ilk bir yıl içinde 4-6 haftada bir, 2. ve



3. yılda üç ayda bir, daha sonra 6 ayda bir veya yılda bir olarak öngörülmüştür.

Kalp: Geç kardiyak toksisiteye yönelik incelemeler (ekokardiyografi, EKG) tedavi bitimi ve tedavi bitimi sonrası yılda bir veya 2 kez öngörülmüştür.

BÜYÜME VE PUBERTE İLE İLGİLİ İNCELEMELER

Klinik: Büyüme: Boy, oturma boyu, ağırlık, büyüme eğrisi, büyüme hızı, yıllık 4 cm/yıl ya da büyüme eğrisinin: IGF-1, IGFBP-3→ Pediatrik endokrinoloji konsültasyonu

Puberte: Tanner evreleri, testis sağ/sol.

Menarş, siklus süresi, siklus düzensizliği, primer-sekonder amenore.

Laboratuvar (puberte başlangıcından sonra): Kızlar: LH, FSH, prolaktin, östradiol. Progesteron sadece 2. siklus yarısında.

Erkekler: LH, FSH, prolaktin, testosteron.

Spermiyogram: 18 yaşından sonra.

Tiroid bezi: T4, fT4, TSH; ultrasonografi.

Hastalara klinik bulgu varlığında veya idame öncesi dönemde osteoporoz riski açısından gerekli biyokimyasal ve radyolojik testler yapılır.

DESTEK TEDAVİSİ

Kan ve kan ürünleri protokole göre uygulanır.

Tüm olgular bütün kemoterapi sırasında ve idame bitiminden 3 ay sonraya kadar ko-trimoxazol 150 mg/m² haftada 2 gün PO verilir.

Antifungal profilaksi: Yüksek riskli ve nüks olgulara önerilir. Flucanazole 6 mg/kg/gün, max: 400 mg/gün PO verilir. Nüks



olgularda flucanazole'un yanı sıra, lipozomal amphotericine-B 1mg/kg haftada 3 gün, ya da itracanazole veya vorikanazole kullanılabilir.

Febril Nötropeni: En kısa sürede uygun ilaç tedavisine başlanmalıdır. Olgular febril nötropeni kılavuzuna göre tedavi edilir.

G-CSF: Nötropenik ateşli olgularda ve bazı protokollerde yüksek riskli olgularda bloklar arasında uygulanabilir.

